

А.А.Маркосян

НЕРВНАЯ
РЕГУЛЯЦИЯ
СВЕРТЫВАНИЯ
КРОВИ

АКАДЕМИЯ
ПЕДАГОГИЧЕСКИХ
НАУК
РСФСР

THE RSFSR ACADEMY
OF PEDAGOGICAL
SCIENCES

THE RSFSR ACADEMY OF PEDAGOGICAL SCIENCES

A.A. Markosian

Nervous
Regulation
of Blood
Coagulation

PUBLISHING HOUSE
THE RSFSR ACADEMY OF PEDAGOGICAL SCIENCES
MOSCOW 1960

ИЗДАТЕЛЬ
АКАДЕМИИ ПЕ
МОСКВА 19

АКАДЕМИЯ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ НАУК РСФСР

*Трубопроводный
векторный
дифференциал
маршрут*

А. А. Маркосян

Нервная регуляция свертывания крови

ИЗДАТЕЛЬСТВО
АКАДЕМИИ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ НАУК РСФСР
МОСКВА 1960

*Печатается по решению
Редакционно-издательского совета
Академии педагогических наук РСФСР*

ОТ АВТОРА

История физиологии знает случаи, когда «дремлющая» проблема после нового открытия или внедрения новой методики неожиданно пробуждалась и ее разработка начинала стремительно прогрессировать. Так случилось и с проблемой свертывания крови, которая за последние 15 лет стала бурно развиваться благодаря открытию новых факторов свертывания. Однако ее развитие шло преимущественно в биохимическом и клиническом аспекте и вызвало значительный разрыв между уровнем биохимических и физиологических исследований.

Нашу работу мы посвятили рассмотрению физиологической стороны этой проблемы — нервной регуляции свертывания крови.

Почти 100 лет
тета Александ
теорию свертыв
он, его ученик
ментативную те
жание, которое
почти во всех у
этапом развития

XX век нача
свертывания кро
побудили некото
крови установле
XIX и в начале
ская теория сверт
не отрицая хода п
та, отвергли ферм
превращений. В
пыталось стать го
рия оказалась не
как образование
и др. Уже к конц
рия начинается усту
перешедшей в нов
ляется вторым эта

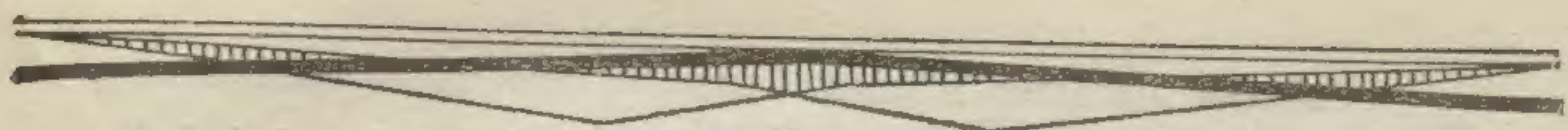
Исключительно
лии крови было от
фактора свертыван
данное открытие сверт
вития теории сверт
Как ком снега,
и громадную снеж

¹ В настоящее время

ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
147	23 сверху	на	не
148	6 снизу	черного	чревного
176	13—14 снизу	на при 1 кг веса	на 1 кг веса
178	19 снизу	аминазина	адреналина
278	5 сверху	обследования, у 104	обследования 104

А. А. Маркосян „Нервная регуляция свертывания крови“



ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
--------------------	---

Часть I

СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Глава I. О теориях свертывания крови	13
Глава II. Кровяные пластинки, или тромбоциты	17
Генез тромбоцитов	—
Количество тромбоцитов	18
Продолжительность жизни тромбоцитов	19
Значение тромбоцитов в свертывании крови	20
Лизис и агглютинация тромбоцитов	27
Значение тромбоцитов при остановке кровотечения	33
Роль тромбоцитов в ретракции кровяного сгустка	38
Значение эритроцитов и лейкоцитов в свертывании крови	39
Регуляция числа тромбоцитов	40
Глава III. Новые факторы свертывания	42
Фактор V	43
Физиологическое значение фактора V	44
Свойства фактора V	46
Характер действия фактора V	47
Видовая специфичность содержания фактора V	49
Фактор VI	—
Тромботропин	50
Физиологическое значение тромботропина	—
Синтез тромботропина в организме	51
Свойства тромботропина	—
Видовая специфичность тромботропина	52
Тромботропин и фактор V	—
Фактор VII	53
Физиологическое значение фактора VII	56
Свойства фактора VII	57
Фактор VIII	—
Физиологическое значение фактора VIII	58
Свойства фактора VIII	59
Фактор IX	—
Физиологическое значение фактора IX	60
Свойства фактора IX	—
Фактор X	61
Физиологическое значение фактора X	—
Свойства фактора X	—
Предшественник плазменного тромбопластина (plasma throm- boplastin antecedent — PTA)	—
Физиологическое значение предшественника плазменного тромбопластина	62

Свойства предшественника плазменного тромбопластина	62
Тромбопластический фактор плазмы «Д»	—
Фактор Хагемана	—
Регуляция концентрации новых факторов свертывания	63
Г л а в а IV. Кальций	66
Г л а в а V. Тромбопластин	72
Тромбопластин крови	—
Источники и природа тромбопластина крови	—
Факторы образования тромбопластина	75
Участие тромбопластина в превращении протромбина в тромбин	79
Тромбопластин и ингибиторы	80
Тромбопластин тканей	82
Источники и природа тканевого тромбопластина	—
Г л а в а VI. Протромбин и тромбин	87
Протромбин	—
Природа протромбина	—
Методы получения протромбина	90
Состав протромбина	91
Свойства протромбина	92
Методы измерения содержания протромбина в крови	—
Количество протромбина в организме	94
Синтез протромбина в организме	95
Активация протромбина	98
Тромбин	105
Приготовление тромбина	—
Физиологическое значение тромбина	106
Свойства тромбина	—
Практическое применение тромбина	107
Инактивация тромбина	108
Инактивация тромбина фибрином	—
Инактивация тромбина антитромбином	—
Свойства антитромбина	109
Гепарин	—
Регуляция концентрации протромбина в крови	112
Г л а в а VII. Фибриноген и фибрин	114
Фибриноген	—
Состав фибриногена	—
Методы приготовления фибриногена	—
Свойства фибриногена	115
Количество фибриногена в организме	116
Видовая специфичность фибриногена	—
Синтез фибриногена в организме	—
Переход фибриногена в фибрин	117
Первая фаза превращения фибриногена в фибрин	119
Вторая фаза превращения фибриногена в фибрин	123
Фибрин	124
Регуляция количества фибриногена в крови	126
Г л а в а VIII. Ретракция кровяного сгустка	127
Значение ретракции сгустка	—
Факторы ретракции сгустка	128
Г л а в а IX. Фибринолиз	131
Г л а в а X. Схема свертывания крови	135

НЕ
Г л
Г л

Г л

Г л
24*

Часть II

НЕРВНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Глава XI. О нервном механизме регуляции свертывания крови	141
Глава XII. Рефлекторные влияния на свертывание крови	154
Влияние болевого раздражения на свертывание крови	—
Изменение количества тромбоцитов при болевом раздражении	158
Изменение протромбинового времени при болевом раздражении	159
Изменение количества фибрина при болевом раздражении	160
Изменение тромбопластической активности при болевом раздражении	—
Влияние на время свертывания крови температурных воздействий на организм	164
Ориентировочный рефлекс	168
Глава XIII. Вегетативная нервная система и свертывание крови	170
Роль симпатического отдела вегетативной нервной системы в свертывании крови	—
Влияние адреналина на свертывание крови и тромбоциты	171
Изменение протромбинового времени при инъекции адреналина	176
Изменение количества фибрина при инъекции адреналина	—
Изменение тромбопластической активности при инъекции адреналина	177
Влияние эрготина на свертывание крови	—
Влияние аминазина на свертывание крови и тромбоциты	182
Изменение протромбинового времени при инъекции аминазина	185
Изменение количества фибрина при инъекции аминазина	—
Изменение тромбопластической активности при инъекции аминазина	—
Продолжительность блокирующего действия аминазина	186
Влияние частичной десимпатизации на свертывание крови	188
Роль парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в свертывании крови	190
Влияние ацетилхолина на свертывание крови и тромбоциты	191
Влияние ацетилхолина на протромбиновое время	195
Влияние ацетилхолина на количество фибрина	—
Влияние ацетилхолина на тромбопластическую активность	196
Влияние пилокарпина на свертывание крови	197
Влияние атропина на свертывание крови и тромбоциты	—
Влияние атропина на протромбиновое время	202
Влияние атропина на количество фибрина	—
Влияние атропина на тромбопластическую активность	204
Перерезка блуждающих нервов и свертывание крови	—
О взаимодействии симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при свертывании крови	206
Изменение свертывания крови и его факторов в условиях гипоксии и инъекции аминазина	—
Изменение свертывания крови и его факторов у ганглиозектомированных животных в условиях гипоксии	210
Тонус парасимпатической нервной системы в условиях гипоксии и свертывание крови	213
Особенности регуляции свертывания крови в раннем онтогенезе	219
Глава XIV. Функциональное состояние коры головного мозга и свертывание крови	223

Изменение скорости свертывания крови при раздражении коры головного мозга стрихнином	223
Влияние электротона коры головного мозга на скорость свертывания крови	229
Изменение скорости свертывания крови при раздражении коры головного мозга индукционным током	232
Г л а в а XV. Условнорефлекторное изменение свертывания крови у животных	238
Образование условного рефлекса	—
Условное, или внутреннее, торможение	241
Безусловное, или внешнее, торможение	249
Условнорефлекторные изменения количества тромбоцитов	—
Условнорефлекторное изменение протромбинового времени, количества фибрина и тромбопластической активности	251
Г л а в а XVI. Условнорефлекторное изменение свертывания крови и его факторов у человека	253
Образование условного рефлекса	—
Торможение условнорефлекторного изменения свертывания крови	256
Условнорефлекторное изменение тромбоцитов	257
Вторая сигнальная система и свертывание крови	260
Г л а в а XVII. Изменение скорости свертывания крови при интенсивной мышечной деятельности	274
Свертывание крови и тромбоциты при мышечной деятельности	277
Миогенный тромбоцитоз	279
Миогенный тромбоцитоз и возраст	284
Миогенный тромбоцитоз и состояние тренированности	288
Г л а в а XVIII. Влияние гипоксии на свертывание крови	295
Изменение свертывания крови и некоторых его факторов в условиях гипоксии	296
Об отсутствии связи между количеством тромбоцитов и скоростью свертывания крови	306
О возможной новой функции тромбоцитов	—
З а к л ю ч е н и е	311
Л и т е р а т у р а	317

CONTENTS

Introduction	5
------------------------	---

Part I

THE SYSTEM OF BLOOD COAGULATION

Chapter I. Brief review of some theories of blood coagulation	13
Chapter II. Blood platelets or thrombocytes	17
Genesis of the thrombocytes	—
Number of thrombocytes	18
Life duration of the thrombocytes	19
Role of the thrombocytes in blood coagulation	20
Lysis and agglutination of the thrombocytes	27
Role of the thrombocytes in preventing long-continued bleeding	33

Role of the thrombocytes in retraction of the blood clot	38
Role of the erythrocytes and leucocytes in blood coagulation	39
Regulation of the number of thrombocytes	40
Chapter III. New factors of coagulation	42
Factor V	43
Physiological significance of factor V	44
Properties of factor V	46
Nature of action of factor V	47
Specific peculiarities of the blood content of factor V	49
Factor VI	—
Thrombotropin	50
Physiological significance of thrombotropin	—
Synthesis of thrombotropin in the organism	51
Properties of thrombotropin	—
Specific peculiarities of thrombotropin	52
Thrombotropin and factor V	—
Factor VII	53
Physiological significance of factor VII	56
Properties of factor VII	57
Factor VIII	—
Physiological significance of factor VIII	58
Properties of factor VIII	59
Factor IX	—
Physiological significance of factor IX	60
Properties of factor IX	—
Factor X	61
Physiological significance of factor X	—
Properties of factor X	—
Plasma thromboplastin antecedent «PTA»	—
Physiological significance of the plasma thromboplastin antecedent	62
Properties of the plasma thromboplastin antecedent	—
Thromboplastic plasma factor «D»	—
The Hageman factor	—
Regulation of concentration of new coagulating factors	63
Chapter IV. Calcium	66
Chapter V. Thromboplastin	72
Blood thromboplastin	—
Original sources and nature of blood thromboplastin	—
Factors of formation of thromboplastin	75
Role of thromboplastin in conversion of prothrombin to thrombin	79
Thromboplastin and inhibitors	80
Tissue thromboplastin	82
Original sources and nature of tissue thromboplastin	—
Chapter VI. Prothrombin and Thrombin	87
Prothrombin	—
Nature of prothrombin	—
Methods of obtaining prothrombin	90
Composition of prothrombin	91
Properties of prothrombin	92
Methods of estimating content of prothrombin in blood	—
Quantity of prothrombin in the organism	94
Synthesis of prothrombin in the organism	95
Activation of prothrombin	98
Thrombin	105
Preparation of thrombin	—
Physiological significance of thrombin	106

Properties of thrombin	106
Practical application of thrombin	107
Inactivation of thrombin	108
Inactivation of thrombin by fibrin	—
Inactivation of thrombin by antithrombin	—
Properties of antithrombin	109
Heparin	—
Regulation of concentration of prothrombin in blood	112
Chapter VII. Fibrinogen and Fibrin	114
Fibrinogen	—
Composition of fibrinogen	—
Methods of preparing fibrinogen	—
Properties of fibrinogen	115
Quantity of fibrinogen in the organism	116
Specific peculiarity of fibrinogen	—
Synthesis of fibrinogen in the organism	—
Conversion of fibrinogen to fibrin	117
First phase of conversion of fibrinogen to fibrin	119
Second phase of conversion of fibrinogen to fibrin	123
Fibrin	124
Regulation of quantity of fibrinogen in blood	126
Chapter VIII. Retraction of the blood clot	127
Significance of retraction of the clot	—
Factors of retraction of the clot	128
Chapter IX. Fibrinolysis	131
Chapter X. Scheme of blood coagulation	135

Part II

NERVOUS MECHANISM REGULATING BLOOD COAGULATION

Chapter XI. On the nervous mechanism regulating blood coagulation	141
Chapter XII. Reflex influences on blood coagulation	154
Effect of painful stimulation on blood coagulation	—
Change in the number of thrombocytes under the action of a painful stimulation	158
Change in the prothrombin time under the action of a painful stimulation	159
Change in the quantity of fibrin under the action of a painful stimulation	160
Modification of thromboplastic activity under the action of a painful stimulation	—
Change in the rate of coagulation as a result of temperature influences upon the organism	164
Orienting reflex	168
Chapter XIII. Vegetative nervous system and blood coagulation	170
Role of the sympathetic division of the vegetative nervous system in blood coagulation	—
Influence of adrenalin on blood coagulation and thrombocytes	171
Change in the prothrombin time as a result of injection of adrenalin	176
Change in quantity of fibrin as a result of injection of adrenalin	—
Change in thromboplastic activity as a result of injection of adrenalin	177
Influence of ergotin on blood coagulation	—
Influence of aminasin on blood coagulation and thrombocytes	182

Change in the prothrombin time as a result of injection of aminasin	185
Change of quantity of fibrin as a result of injection of aminasin	—
Change of thromboplastic activity as a result of injection of aminasin.	—
Duration of the blocking action of aminasin	186
Influence of partial desympathization on blood coagulation	188
Role of the parasympathetic division of the vegetative nervous system in blood coagulation	190
Influence of acetylcholine on blood coagulation and thrombocytes.	191
Effect of acetylcholine on the prothrombin time	195
Effect of acetylcholine on the quantity of fibrin	—
Effect of acetylcholine on thromboplastic activity	196
Influence of pilocarpine on blood coagulation	197
Influence of atropine on blood coagulation and thrombocytes	—
Effect of atropine on the prothrombin time	202
Effect of atropine on quantity of fibrin	—
Effect of atropine on thromboplastic activity	204
Transection of the vagi and blood coagulation	—
Interaction of the sympathetic and parasympathetic divisions of the vegetative nervous system in blood coagulation	206
Modification of blood coagulation and of its factors in conditions of hypoxia and of aminasin injection	—
Modification of blood coagulation and of its factors in ganglionectomized animals in conditions of hypoxia	210
Tone of the parasympathetic nervous system in conditions of hypoxia and blood coagulation	213
Peculiarities of regulation of blood coagulation in early ontogenesis	219
Chapter XIV. Functional state of the cerebral cortex and blood coagulation	223
Effect of stimulation of the cerebral cortex by strychnine on the rate of blood coagulation	—
Influence of the electrotonus of the cerebral cortex on the rate of blood coagulation	229
Effect of stimulation of the cerebral cortex by induction current on the rate of blood coagulation	232
Chapter XV. Conditioned-reflex modification of blood coagulation in animals	238
Formation of a conditioned reflex	—
Conditioned, or internal, inhibition	241
Unconditioned, or external, inhibition	249
Conditioned-reflex change in the number of thrombocytes	—
Conditioned-reflex change in the prothrombin time, quantity of fibrin and thromboplastic activity	251
Chapter XVI. Conditioned-reflex modification of blood coagulation in man	253
Formation of a conditioned reflex	—
Inhibition of conditioned-reflex modification of blood coagulation	256
Conditioned-reflex modification of thrombocytes	257
Second signalling system and blood coagulation	260
Chapter XVII. Influence of intense muscular activity on the rate of blood coagulation	274
Effect of muscular activity on blood coagulation and thrombocytes	277

Myogenic thrombocytosis	279
Myogenic thrombocytosis and age	284
Myogenic thrombocytosis and the state of training	288
Chapter XVIII. Influence of hypoxia on blood coagulation	295
Modification of blood coagulation and of some of its factors in conditions of hypoxia	296
Absence of any connection between the number of thrombocytes and the time of blood coagulation	306
Concerning a possible new function of the thrombocytes	—
Conclusion	311
References	317



Стр.

147
148
176
178
278

А. А. Мар

Акоп Арташесович Маркосян

ПЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Редактор *Е. Ф. Полежаев*.
 Переплет художника *А. М. Олевского*.
 Худож. редактор *Л. В. Голубева*. Техн. редактор *В. Г. Лаут*.
 Корректоры *Е. А. Блинова* и *А. П. Куприянова*

Сдано в набор 15/X 1959 г. Подписано к печати 16/I 1960 г. Формат 60×92/16.
 Бум. л. 11,75. Печ. л. 23,5. Уч.-изд. л. 23,98. А01819. Тираж 2 900 экз. Заказ 3680.

Изд-во АПН РСФСР, Москва, Погодинская ул., 8.
 Первая Образцовая типография имени А. А. Жданова Московского городского
 Совнархоза. Москва, Ж-54, Валовая, 28.
 Отпечатано с набора Первой Образцовой типографии
 имени А. А. Жданова Мосгорсовнархоза
 в типографии изд-ва АПН РСФСР, Москва, Лобковский пер., 5/16. З. 199
 Цена 11 р. 60 к.



ВВЕДЕНИЕ

I

Почти 100 лет тому назад профессор Дерптского¹ университета Александр Александрович Шмидт создал ферментативную теорию свертывания крови. В течение второй половины XIX в. он, его ученики и последователи уточняли и дополняли ферментативную теорию. К началу XX в. она приобрела то содержание, которое и до настоящего времени можно встретить почти во всех учебниках. Этот период можно считать первым этапом развития учения о свертывании крови.

XX век начался атакой против ферментативной теории свертывания крови. Успехи физической и коллоидной химии побудили некоторых исследователей применить к свертыванию крови установленные в этих областях закономерности. В конце XIX и в начале XX в. начинает формироваться физико-химическая теория свертывания крови. Сторонники названной теории, не отрицая хода процесса свертывания крови по схеме А. Шмидта, отвергли ферментативную природу происходящих при этом превращений. В течение почти 40—45 лет это направление пыталось стать господствующим. Но физико-химическая теория оказалась несостоятельной в объяснении таких явлений, как образование тромбoplastина, превращение протромбина и др. Уже к концу 30-х годов XX в. физико-химическая теория начинает уступать свои позиции ферментативной теории, перешедшей в новое наступление. Этот период, пожалуй, является вторым этапом развития теории свертывания.

Исключительным событием в развитии учения о свертывании крови было открытие в 1943 г. Квиком (А. Quick) нового фактора свертывания крови. Не будет ошибкой считать, что данное открытие знаменует начало нового, третьего этапа развития теории свертывания.

Как ком снега, сорвавшись с вершины горы, превращается в громадную снежную лавину, так и первая работа Квика

¹ В настоящее время г. Тарту, Эстонская ССР.

вызвала обильный поток исследований, направленных на поиски новых факторов свертывания. Едва ли будет преувеличением сказать, что свертывание крови в настоящее время является одной из энергично разрабатываемых проблем физиологии. Ежегодно публикуется много сотен работ, обобщить которые представляет большие трудности. Эти трудности протекают в первую очередь оттого, что появилось обилие терминов, порой обозначающих одно и то же вещество. Многие авторы веществам, по их мнению впервые ими обнаруженным, дают специальные названия, а затем оказывается, что они идентичны уже открытым и иначе названным веществам. Спор длится порой годами при вполне понятных усилиях авторов доказать оригинальность «своего» фактора. Создаются новые схемы свертывания крови, предлагаются новые трактовки тех или иных процессов, порой исключаящих друг друга.

Современное состояние удачно охарактеризовал Манн (F. Mann, 1957), написав, что «восемь молекул с таким же трудом могут сойтись в одной точке, как восемь исследователей по вопросу свертывания крови». Однако трудности проблемы ни в какой мере не умаляют значения того, я бы сказал, скачкообразного громадного прогресса в изучении свертывания крови, который имел место за последние 15 лет. Значительно обогатилась ферментативная теория свертывания крови, она стала безраздельно господствующей. Совершенно естественно, что изменились и представления о схеме свертывания крови. Она стала весьма сложной и значительно отличается от схемы Шмидта, Моравитца и др. Но вместе с тем, к чести русского ученого А. Шмидта, надо отметить, что его представления об основных этапах свертывания крови сохранились в основе современной теории.

Мы предприняли попытку обобщить и систематизировать имеющийся литературный материал¹. Ему посвящена первая часть нашей книги.

Надо было решить вопрос о последовательности изложения материала. Этот вопрос носит скорее методический, чем принципиальный характер. Дело в том, что исследованиями последних лет установлено участие факторов тромбоцитов, новых факторов и кальция почти во всех фазах свертывания крови: в образовании тромбопластина, тромбина и фибрина. Поэтому нам казалось оправданным, несколько нарушив привычную последовательность описания факторов свертывания крови, начать изложение с функций тромбоцитов, новых факторов свертывания крови и кальция, неизменных участников разных фаз свертывания крови. Затем рассмотреть сложные про-

¹ Наша задача в значительной мере облегчена выходом в свет удачного литературного обзора «Биохимия свертывания крови» (Я. В. Белик и Е. Л. Ходарова), что освобождает нас от изложения специальных биохимических вопросов и методик.

цессы образования тромбопластина, перехода протромбина в тромбин и фибриногена в фибрин, в которых в том или ином сочетании участвуют рассмотренные уже факторы.

Свертывание крови является важнейшим защитным механизмом организма, предохраняющим его от потери крови. Не менее важную роль играет в организме система противоположного физиологического значения — система противодействия свертыванию крови. Эта система является важным фактором в предупреждении внутрисосудистого свертывания крови, в предотвращении распространения свертывания по всей кровеносной системе и в лизисе образовавшегося сгустка. В названную систему входят гепарин, антитромбопластины, анти-тромбины, фибринолизин и др.

Многое до сих пор не ясно во взаимосвязи и во взаимодействии системы свертывания крови и системы противодействия свертыванию крови. Недостаточно изучены их физиологические механизмы регуляции. В настоящей работе мы рассмотрим только физиологический механизм регуляции системы свертывания крови.

Проблема регуляции свертывания крови как важнейшего защитного механизма организма стоит перед физиологией много лет. Первыми работами, в которых показано наличие регуляторных влияний на свертывание крови, надо считать исследования Кеннона и Менденхолла (W. Cannon, W. Mendenhall, 1914)) и Кеннона и Грея (W. Cannon, H. Grey, 1914). Раздражая чревной нерв, а также вводя животным адреналин, они наблюдали ускорение свертывания крови. В результате этих исследований возник взгляд о гуморальном механизме регуляции свертывания крови.

Дальнейшие исследования, охватывающие большую группу работ советских и зарубежных ученых, шли в основном в двух направлениях: изучение влияния на свертывание крови и на некоторые его факторы вводимых в организм фармакологических веществ и выявление влияния на свертывание крови перерезки и раздражения симпатических и парасимпатических нервов. Особенно большой материал был накоплен кафедрой Е. С. Иваницкого-Василенко.

В результате новых исследований начал складываться взгляд на наличие симпатико-адреналовой системы регуляции (ускорения) свертывания крови и антагонистического влияния на ход этого процесса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Полученные данные о влиянии различных веществ и раздражения нервных стволов на свертывание крови противоречивы вплоть до отрицания влияния инъекции адреналина на факторы свертывания крови (K. Wakim, R. Fink, K. Chen, 1946).

За последние годы накапливается экспериментальный материал, доказывающий регулирующее влияние центральной нервной системы и ее высшего отдела на свертывание крови. Однако на основе имеющихся данных лишь косвенно можно судить о наличии центральной регуляции свертывания крови. Опубликованные работы можно было бы объединить в три группы. Первую группу составляют исследования, направленные на выявление влияния разных видов шока на свертывание крови. Вторую группу — работы, изучающие изменение свертывания при разрушении головного мозга, при разных травмах центральной нервной системы, при эпилептиформных судорогах, вызванных сильным электрическим ударом или другим путем. Несмотря на важность и ценность указанных работ, они все же не отвечают на поставленный вопрос. При шоковых состояниях, эпилептиформных приступах или травмах мозга наступает такое множество всевозможных функциональных, метаболических и других изменений, что трудно отдифференцировать одно какое-либо явление от другого.

Третья группа исследований посвящена выяснению влияния наркоза на факторы свертывания крови. Но материалы по данному вопросу крайне противоречивы и пока не имеется достаточно убедительных фактов, позволяющих сделать обобщение.

Таким образом, теоретически и практически весьма важная проблема регуляции свертывания крови остается в значительной мере открытой.

Разработка вопросов регуляции свертывания крови значительно отстала. Мы имеем в виду не только успехи, которые имеются в изучении химических превращений при свертывании крови, но и достижения в других областях физиологии.

Многие исследователи рассматривают факторы, обеспечивающие свертывание крови, как автономную систему, полностью готовую к пуску при наличии только механического фактора — шероховатой поверхности. Между тем система свертывания крови, несмотря на многочисленность составляющих ее компонентов и сложность их взаимодействия, является конечным результатом деятельности определенной системы органов.

Современный уровень развития физиологии, в особенности идеи нервизма, не допускает наличия в организме органов и тканей, деятельность которых протекала бы независимо от нервной системы. Деятельность системы свертывания крови не может протекать независимо от нервной системы, в частности от ее центральных аппаратов. Эта идея легла в основу настоящей монографии, посвященной проблеме регуляции свертывания крови.

Проблема взаимосвязи организма и среды в физиологии не нова. Многие выдающиеся физиологи прошлого ставили этот вопрос. Но исчерпывающую своей ясностью формулировку названной проблемы дал И. М. Сеченов: «Организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен, поэтому в научное определение организма должна входить и среда, влияющая на него, так как без последней существование организма невозможно, то споры о том, что в жизни важнее — среда ли или самое тело — не имеют ни малейшего смысла»¹. Определяя жизнь «на всех ступенях ее развития как приспособление организма к условиям существования»², И. М. Сеченов отмечает, что внешние влияния являются факторами, способными «видоизменять материальную организацию и характер жизненных отправления»³.

Ответ на вопрос — каков же физиологический механизм приспособления организма к условиям внешней среды — дал И. П. Павлов. Созданное им учение об условных рефлексах дало возможность усмотреть в основе физиологического механизма приспособления и изменчивости — образование временных связей.

Клод Бернар сформулировал один из важных принципов эволюции — «постоянство внутренней среды есть условие свободной жизни». Уже в течение полутора веков физиология разрабатывает проблему постоянства внутренней среды и значительно в этом преуспела. Если постоянство внутренней среды представляет собой условие «свободной жизни», то динамичность физиологических функций, в том числе внутренней среды, в пределах определенных границ является условием приспособления организма к вечно колеблющейся внешней среде.

Однако наряду с приспособительными изменениями функций, по нашему мнению, должна быть отмечена роль и другой чрезвычайно важной системы — системы защитных механизмов. Трудно представить процесс эволюции организмического мира без развития специальных защитных механизмов. Между процессами приспособления и защиты безусловно существует тесная связь. Резкое изменение условий внешней среды влечет не только изменение функций, но и мобилизацию защитных механизмов.

Под специальными защитными процессами мы понимаем такие физиологические функции, значение которых заключается в ограждении организма от возможного вредного для него воздействия. К таким защитным механизмам относится свертывание крови.

¹ Физиология нервной системы, Медгиз, 1952, 142.

² И. М. Сеченов. Элементы мысли, 1952, 287—288.

³ Там же.

Достаточно нанести организму травму, как защитное значение свертывания крови немедленно проявится: выступающая из раны кровь свертывается, образует тромб и надежно предохраняет организм от дальнейшей потери крови. Но это свойство иногда может привести и к патологическим явлениям в случае внутрисосудистого свертывания, что в свою очередь предупреждается чрезвычайно сложной системой кофакторов и ингибиторов.

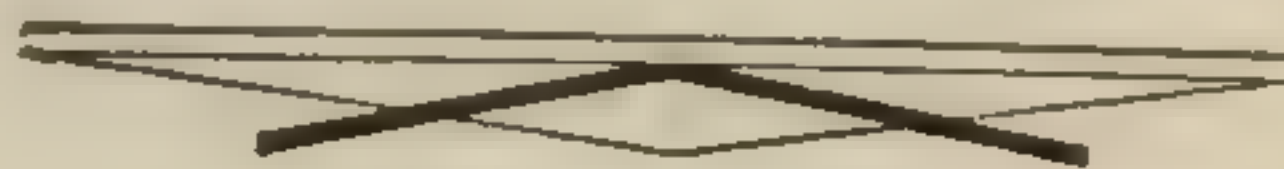
Защитные процессы тесно связаны с нервно-мышечной деятельностью организма. Одной из характерных особенностей филогенеза является все усложняющаяся нервно-мышечная структура организма. Все совершенствующаяся нервно-мышечная деятельность направлена в животном мире на обеспечение в первую очередь двух жизненно важных задач: добывание пищи и защита от врагов. В том и в другом случае требуется максимальное мышечное напряжение и в обоих случаях организму грозит определенная опасность. В нападении на добычу при кратковременной или длительной схватке, а тем более при встрече с врагом организм стоит перед угрозой нарушения целостности.

Известно, что мышечная деятельность сопровождается изменением вегетативных процессов, в особенности деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Но наряду с этим мы вправе допустить возможность мобилизации такого специально защитного средства, как свертывание крови. Если изменение деятельности вегетативных процессов призвано обеспечить максимальный эффект мышечной деятельности, то биологический смысл мобилизации защитного механизма будет заключаться в быстром пуске его в ход в случае травмы организма.

Известно, что одновременно с началом мышечной деятельности, а подчас и задолго до ее начала в организме происходит перестройка деятельности ряда систем органов. В первую очередь эта перестройка касается сердечно-сосудистой, дыхательной, а затем крови и других систем. Включается, как принято называть, вегетативный компонент мышечной деятельности.

Есть основание допустить, что наряду с вегетативным компонентом включается и защитный компонент мышечного акта. Таким защитным компонентом является свертывание крови, которое, как мы указали, тесно связано с интенсивной мышечной деятельностью. Связь между свертыванием крови и мышечным актом, надо полагать, установилась в процессе филогенеза.

Во второй части настоящей монографии приводится материал, посвященный изучению связи процесса свертывания крови с интенсивной мышечной деятельностью и рефлекторного механизма регуляции защитного компонента.



Часть I

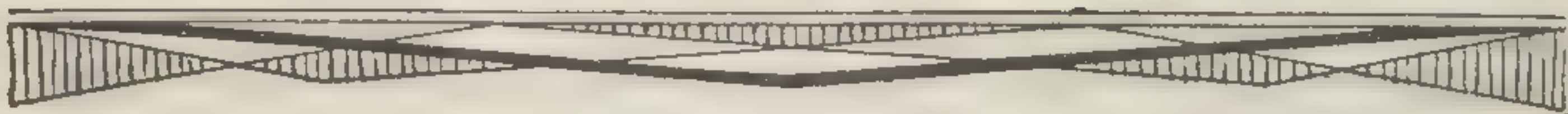
Система
свертывания
крови

Свертыва-
нием орган-
ных этапа
тельную ро-
можно лишь
ипл. Наруш-
состояниям, ч-
естественен ин-
являют к свер-

Раскрытие
ентов и отде-
зависимости м-
органов и их с-
пии даю бы в
сом. Наиболее
связана с имен-

Начиная с 18
35 лет разработа-
перiod исследов-
одного весьма
вание крови вне
содержится в к-
мальном органи-
тор или отсутств-
или же он связа-
дается при све-

Серия опыто-
стого фактора, и
находится в де-фа-
грови и в т.а.а.н-
что этот фактор
привнесен, назва-
установлен и дру-



ГЛАВА I

О ТЕОРИЯХ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Свертывание крови является важнейшим защитным механизмом организма. Сложившись в той или иной степени на ранних этапах развития животного мира, оно сыграло исключительную роль в филогенезе. Индивидуальное развитие возможно лишь при совершенном состоянии механизма свертывания. Нарушение свертывания приводит к патологическим состояниям, часто обрывающим жизнь. Поэтому совершенно естественен интерес, который многие естествоиспытатели проявляют к свертыванию крови, пытаясь раскрыть его природу.

Раскрытие природы свертывания крови, выяснение компонентов и отдельных звеньев свертывания, изучение взаимозависимости между процессом свертывания и деятельностью органов и их систем и, наконец, познание механизма регуляции дало бы возможность управления столь важным процессом. Наиболее распространенная теория свертывания крови связана с именем русского ученого А. А. Шмидта.

Начиная с 1861 г. А. А. Шмидт с учениками в течение почти 35 лет разрабатывал проблему свертывания крови. Первый период исследований А. А. Шмидта был посвящен выяснению одного весьма существенного вопроса: обусловлено ли свертывание крови внешними воздействиями или фактор свертывания содержится в крови, но его действие не проявляется в нормальном организме. Допускалось, что этот гипотетический фактор или отсутствует в крови и появляется только при ранении, или же он связан с какими-то другими веществами и освобождается при свертывании.

Серия опытов, предпринятых для изучения гипотетического фактора, привела А. А. Шмидта к утверждению, что он находится в дефибрированной крови, в клеточных элементах крови и в тканевых экстрактах. Таким образом, оказалось, что этот фактор широко распространен в организме. Ему было присвоено название фибринопластического вещества. Был установлен и другой компонент свертывания — фибринородное

вещество. Кроме того, Шмидт выделяет и третий компонент свертывания — тромбин (фибрин-фермент). Осажденный спиртом тромбин подвергается детальному изучению, что приводит к заключению о ферментативном характере его действия. Выясняется, что тромбин отсутствует в крови и образуется тогда, когда последняя выпускается из организма.

По представлению А. А. Шмидта, тромбин формируется из недействительного предшественника протромбина под влиянием зимопластических веществ, названных позже Моравитцем (P. Morawitz, 1904) — тромбокиназой.

К 1872 г. было уже установлено наличие трех компонентов свертывания крови: фибриногена, фибринопластического вещества и тромбина, что послужило основанием А. А. Шмидту сформулировать в этом же году ферментативную теорию свертывания крови.

Вскоре Гаммарстен (O. Hammarsten, 1875) показал, что только фибриноген является предшественником фибрина. Изучение превращения фибриногена в фибрин приводит А. А. Шмидта (1896) к заключению о двухэтапном превращении фибриногена с образованием промежуточного вещества, что согласуется с современными взглядами.

В 1875 г. Гаммарстен приводит данные об ускоряющем влиянии на свертывание крови солей кальция. В дальнейшем Артус и Паже (M. Arthus и H. Pages, 1890) представили доказательства, что соли кальция необходимы для процесса свертывания крови. Не вдаваясь в настоящий раздел в рассмотрение дискуссионных вопросов, носящих в значительной мере исторический характер или не выясненных до настоящего времени, отметим, что к концу XIX в. сложилась стройная ферментативная теория свертывания крови.

Суть этой теории заключается в том, что свертывание крови рассматривается как процесс ферментативный. Начальным этапом этого процесса является разрушение тромбоцитов при соприкосновении крови с шероховатой поверхностью. При их разрушении освобождается вещество ферментативного характера, названное тромбокиназой. Освободившаяся тромбокиназа в присутствии солей кальция действует на циркулирующее в крови неактивное вещество — тромбоген. В результате взаимодействия тромбокиназы, солей кальция и тромбогена образуется тромбин, который переводит фибриноген из растворимой формы в нерастворимую — в фибрин. Этим заканчивается свертывание. Схема процесса свертывания крови представлена на рис. 1.

В противовес изложенной ферментативной теории в начале XX в. возник взгляд о физико-химической природе процесса свертывания крови, получивший широкое распространение (P. Noll, 1913; E. Некма, 1914; B Stuber, 1916, 1921; С. С. Брюхоненко и др., 1933, 1936). Толчком к возникновению этого

направления послужили успехи физической и коллоидной химии, достижения которой давали возможность более просто и легко объяснить сложные биохимические, ферментативные процессы.

Физико-химические теории отрицали ферментативный характер процессов, протекающих при свертывании, и объясняли их как явление кристаллизации или взаимного осаждения частиц в коллоидном растворе. Впервые Улдридж (L. C. Wooldridge, 1871) сделал попытку трактовать свертывание как коллоидно-химическое явление. Длительное время эта попытка Улдриджа не получала развития.

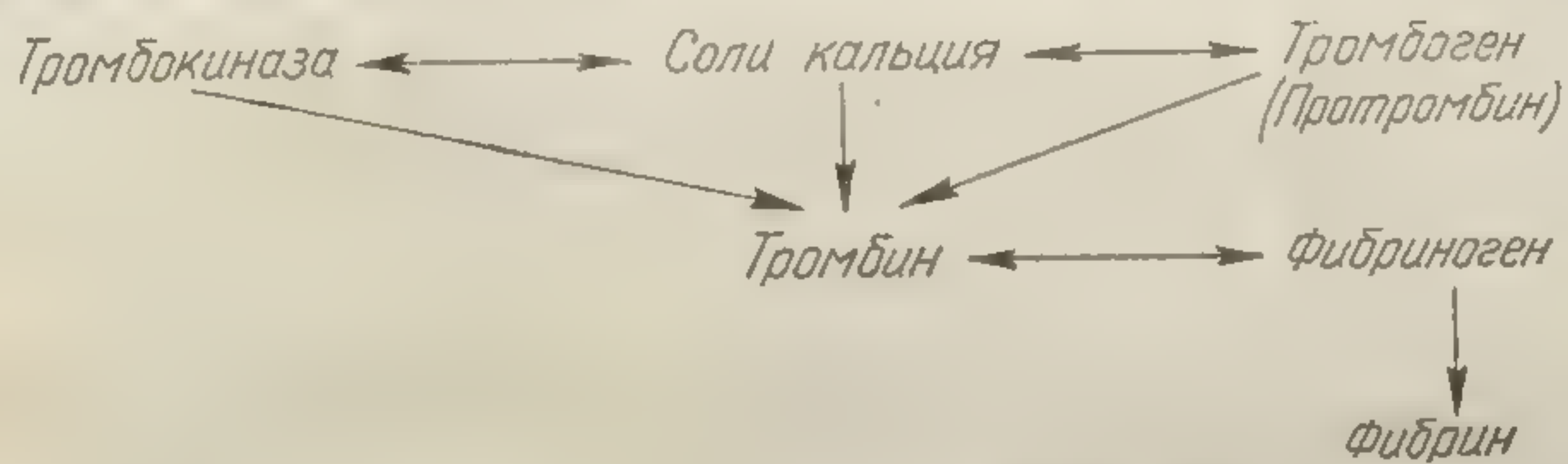


Рис. 1. Свертывание крови как ферментативный процесс

Спустя почти 40 лет Нольф (1909, 1913) высказал взгляд, согласно которому в крови в состоянии неустойчивого равновесия находятся три коллоида: фибриноген, тромбоген и тромбокиназа. Это равновесие нарушается при соприкосновении крови с тромбопластической субстанцией. Под тромбопластической субстанцией Нольф понимает все инородные тела или шероховатую поверхность, с которыми кровь может прийти в соприкосновение. При соприкосновении крови с тромбопластической субстанцией лабильное равновесие трех коллоидов нарушается — происходит взаимное осаждение, следствием чего и является свертывание. Сгусток, который образуется при свертывании, состоит из указанных трех коллоидов.

Согласно взгляду Нольфа, тромбин является побочным продуктом осаждения белков, а отнюдь не активным участником процесса свертывания, что совпадает с уже высказанным мнением Улдриджа. Взгляды Нольфа не получили признания, но этим самым не был снят вопрос о физико-химической природе свертывания крови.

Вскоре Гекма (1914) сделал попытку рассмотреть переход фибриногена в фибрин с позиций коллоидно-химической теории. Согласно его взглядам, фибриноген, являясь растворимым щелочным соединением фибрина, может переходить в нерастворимый фибрин при условии отнятия щелочи. Таким агентом, адсорбирующим щелочь, по Гекма, является тромбин.

Несколько иную трактовку процесса перехода фибриногена в фибрин дали Герцфельд и Клиninger (E. Herzfeld и R. Klinger, 1915, 1916). Они рассматривали растворимое состоя-

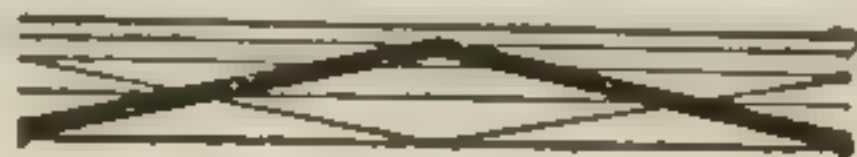
ние белковых тел как результат взаимодействия коллоидального белка и продуктов его расщепления. По их взгляду, если отнять у белков продукты их расщепления, то они выпадут в осадок. Они считали, что фибриноген представляет собой фибрин с продуктами расщепления и выпадение последнего связано с отнятием этих продуктов. Если их отнять, то выпадают нити фибрина при вступлении продуктов расщепления в соединение с CaCl_2 . Тромбину приписывается роль той субстанции, которая способствует образованию данного соединения. Не имея достаточных экспериментальных доказательств, авторы не смогли убедительно обосновать выдвинутую теорию.

Штубер (1916, 1921) полностью отрицает ферментативный характер свертывания крови. Согласно его взгляду, свертывание крови представляет собой процесс дегидрирования фибриногена, а тромбин является дегидрирующим фактором. Обладая способностью набухать, тромбин отнимает у фибриногена воду и тем самым переводит его в фибрин. Ферментативный характер действия тромбина был взят под сомнение и Штромбергом (H. Stromberg, 1911).

Попытку физико-химической трактовки свертывания крови сделал С. С. Брюхоненко (1933, 1936). Тромбин им рассматривается как химическое соединение типа очень слабого органического основания. Фибриноген же представляет собой соль очень слабой органической кислоты. Взаимодействие этих соединений, противоположных по физико-химическим особенностям, обуславливает образование соли очень слабой кислоты и очень слабого основания. Образовавшееся комплексное соединение не может находиться в золеобразном состоянии и выпадает из раствора в виде сгустка фибрина. При этой реакции происходит потеря электрического заряда фибрином, что имеет существенное значение при переходе раствора из золя в гель.

Предпринятое автором исследование стабилизирующей роли ряда солей, хотя и представляло интерес, но не явилось достаточным обоснованием приведенной выше теории. Попытки объяснения свертывания крови с физико-химических позиций продолжаются до настоящего времени (L. Del Baere, 1932; А. И. Розенберг и Е. И. Гапон, 1947; W. Mommaerts, 1945; F. Knüchel, 1949). Они не привели к положительным результатам и не смогли поколебать основ ферментативной теории, которая в настоящее время является общепризнанной, а прошедшие 15 лет были периодом ее триумфа.

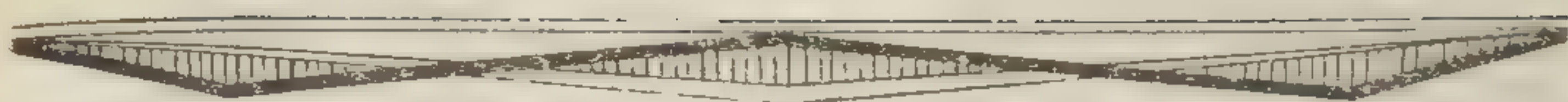
Поиски новых факторов, предпринятые в последние годы, привели к открытию ряда новых активаторов свертывания. Накопилось много новых данных о компонентах свертывания. По современным представлениям ход свертывания крови намного сложнее, чем его представляли основатели ферментативной теории.



Генез
Донне (D
влекать п
химиков.
предметом
зрения св
тов из эр
1-24 и др
нты само
малются

Вторая
ство иссл
происходя
жащихся
ния эти
В. Х. Ха
ния кров
В пос
ное иссл
ключении
первые
ложные
лих, т. е.
итов, в
аниям;
ауются на

В ф
облашки
термином
ся в ретен
ших живо
обстоят
роков рас
с в рминс
2
А. А



ГЛАВА II

КРОВЯНЫЕ ПЛАСТИНКИ, ИЛИ ТРОМБОЦИТЫ

Генез тромбоцитов¹. Тромбоциты, впервые описанные Донне (Donné, 1842), до настоящего времени продолжают привлекать пристальное внимание морфологов, физиологов и биохимиков. Две точки зрения о происхождении тромбоцитов были предметом обсуждения в последние десятилетия. Одна точка зрения сводится к представлению о происхождении тромбоцитов из эритроцитов (Е. А. Татарinov, 1924; С. М. Щастный, 1924 и др.). Сторонники этого взгляда не признавали тромбоциты самостоятельными клетками крови и полагали, что они являются дериватами отживающих эритроцитов.

Вторая точка зрения, которой придерживается большинство исследователей, состоит в том, что кровяные пластинки происходят из мегакариоцитов — гигантских клеток, содержащихся у взрослых людей в костном мозге. В виде исключения эти клетки иногда обнаруживаются также в селезенке. В. Х. Хауэлл (1938) привел данные о возможности образования кровяных пластинок в легких.

В последние годы И. В. Алмазов (1947) представил подробное исследование, на основании которого он приходит к заключению о наличии двух видов кровяных пластинок в крови; первые из них — истинные — карнопластические и вторые — ложные — акарнопластические. Он считает, что первые из них, т. е. истинные кровяные пластинки, образуются из эритроцитов, в которых ядро подвергалось внутриклеточным изменениям; вторые же, т. е. ложные кровяные пластинки, образуются из гемоглиобластов и мегакариоцитов. Что же касается

¹ В физиологической литературе термин «кровяные пластинки» или «бляшки Биццоцери» (J. Bizzozzeri, 1882) довольно широко заменяется термином «тромбоциты». Необходимо отметить, что тромбоцитами называются веретенообразные клетки Реклинггаузена, обнаруженные только у низших животных. Несмотря на это обстоятельство, термин «тромбоцит» для обозначения кровяных пластинок теплокровных получил настолько широкое распространение в литературе, что мы считаем возможным наряду с термином «кровяные пластинки» употреблять термин «тромбоциты».

их участия в образовании кровяного сгустка, то в нем принимают участие только истинные кровяные пластинки, ложные же при этом остаются неизменными. По данным З. И. Бродовской (1954), тромбоциты развиваются из мегакариоцитов.

На основании сравнительного гистохимического исследования ацетилхолинэстеразной активности эритроцитов, мегакариоцитов и тромбоцитов различных животных Запчек (J. Zajicek, 1954, 1956) также приходит к выводу о наличии генетической связи между мегакариоцитами и тромбоцитами. Он допускает возможность происхождения пластинок из мегакариоцитов, но считает, что клетки эритропоэтической и мегакариоцитарной систем имеют единое происхождение. В итоге выдвигается гипотеза о едином происхождении эритроцитов и тромбоцитов.

Таким образом, вопрос о генезе тромбоцитов до сих пор все же остается открытым.

Количество тромбоцитов. Количество кровяных пластинок у взрослых людей в 1 мм^3 крови характеризуется следующими данными:

Биддоцери	—250 000
Гельбер	—192 000—264 000
Сали	—150 000—200 000
Деквиц	—300 000
Томсон	—250 000—300 000
Фонно	—130 000—350 000

Согласно данным Лесли и Сэнфорд (E. Leslie and H. Sanford, 1936) и С. И. Виноградова (1939), у новорожденных детей в первые десять дней их жизни число тромбоцитов варьирует в пределах 500 000—600 000 в одном кубическом миллиметре крови. По данным К. П. Степановой (1937), у детей в возрасте от двух месяцев до одного года количество тромбоцитов колеблется от 166 250 до 330 000, от одного года до двух лет — от 141 000 до 380 000, от двух до трех лет — от 150 000 до 300 000, от трех до четырех лет — от 350 000 до 372 000.

Надо считать, что у взрослых людей количество тромбоцитов в 1 мм^3 крови колеблется в пределах 150 000—350 000. Заметных отличий между детьми и взрослыми, если основываться на приведенных выше данных, не отмечается. По нашим данным, количество тромбоцитов несколько снижено у спортсменов.

Согласно Клинебергеру (C. Klieneberger, 1927), у разных животных в одном кубическом миллиметре в нормальных условиях содержится следующее количество тромбоцитов: у кролика — от 126 480 до 251 140, у кошки — от 100 000 до 529 000, у собаки — от 41 000 до 78 000, у обезьяны — от 82 000 до 250 000.

По нашим данным, у крольчат в возрасте до 10 дней более чем в половине случаев число тромбоцитов меньше 100 000. У одной трети оно равно 100 000—200 000 и только у 4—5% число тромбоцитов колеблется в пределах от 200 000 до 300 000. У более старших, 10—30-дневных крольчат количество тромбоцитов в крови заметно увеличивается: у подавляющего большинства крольчат количество тромбоцитов колеблется в пределах от 100 000 до 300 000 и более. Б. Т. Простяковой (1936), М. С. Климовой (1936), С. П. Виноградовым (1938), С. А. Георгиевой (1938) на кафедре Е. С. Иваницкого-Василенко подробно изучены колебания количества тромбоцитов в течение суток и в зависимости от разных воздействий на организм.

Показано, что у человека в условиях воздержания от пищи количество тромбоцитов снижается в ночные часы. Максимальная депрессия наблюдается в промежуток от 2 до 4 часов. А в дневные часы количество тромбоцитов постепенно нарастает от утренних до ночных часов. Процесс пищеварения как в ночные, так и в дневные часы приводит к тромбоцитопении.

Определенное значение имеет характер пищи. Кормление животного жирами и белками, а также внутривенное введение гликокола приводят к уменьшению числа тромбоцитов в периферической крови. К подобным результатам приводит и раздражение блуждающего нерва. Углеводы же, в отличие от жиров и белков, не вызывают изменения числа тромбоцитов.

Тромбоцитопения, возникающая при белковой пище, объясняется повышенной агглютинабельностью и их распадом в селезенке и в печени. Изменения числа тромбоцитов при приеме белковой, жировой и углеводной пищи еще в 1930 г. были показаны Милсом (С. Mills, 1930).

Снижение числа тромбоцитов во время пищеварения, а также при мнимом кормлении было отмечено Чубальским (F. Czubalski, 1924). Число тромбоцитов понижается при жевании резины, при действии на слизистую рта солянокислым хином, при полоскании рта растворами уксусной, лимонной кислоты, поваренной соли и водой с температурой 3° и 37° С. Горячая вода (60° С) вызывает увеличение числа тромбоцитов.

Е. С. Иваницкий-Василенко (1936) эти изменения объясняет колебаниями тонуса отделов вегетативной нервной системы.

Количество тромбоцитов увеличивается при введении кроликам компалона и уменьшается при введении сыворотки крови ребенка, больного болезнью Верльгофа. Исходя из этих наблюдений, В. К. Мирович (1951) заключает, что печень стимулирует, а селезенка тормозит тромбопоэз.

Продолжительность жизни тромбоцитов. Вопрос о продолжительности жизни тромбоцитов до последнего времени оставался открытым из-за отсутствия удовлетворительной методики определения их долговечности.

Лишь недавно с этой целью был применен дипропилафлюорофосфат, меченый фосфором,—32 [Ликсма, Коэн (C. Lecksa, F. Cohen, 1955)]. Этот метод ранее применялся для определения долговечности эритроцитов и основан на том, что меченый дипропилафлюорофосфат образует необратимое соединение с эстеразой оболочки эритроцитов. Так как эстеразу содержат и тромбоциты, то этот метод оказался годным и для определения продолжительности жизни тромбоцитов.

Изучение характера снижения активности и предела радиоактивности тромбоцита после введения меченого дипропилафлюорофосфата показывает, что продолжительность жизни тромбоцита равна 8—9 дням. В отличие от них Оделл, Тауше, Фурт (T. Odell, F. Tausche, S. Furth, 1955) продолжительность жизни пластинок ограничивают 4—5 днями. Показателем длительности их жизни было исчезновение из тока крови крыс пластинок, подвергнутых действию C^{14} или S^{35} *in vivo* и C^{14} *in vitro*. Пластины, меченые C^{14} или S^{35} *in vivo*, циркулировали в крови в течение 6 дней, а жизнь тромбоцитов, обработанных *in vitro*, была короче.

Согласно исследованиям Стефанини, Плитман, Дамешек, Чаттерджи и Медникова (M. Stefanini, G. Plitman, W. Dameshek, J. Chatterjea, I. Mednicoff, 1953), тромбоциты распределяются на группы и типы. Они выявлены 4 группы, содержащие 2 тромбоагглютина и 4 антигена, и в дальнейшем 3 серологически разных типа.

Значение тромбоцитов в свертывании крови. Вплоть до последних лет основной функцией кровяных пластинок считалось их участие в свертывании крови. С их разрушением связывалось образование тромбопластина (тромбокиназы), являющегося важным звеном в образовании тромбина.

Между тем выяснено, что, помимо коагуляционной функции, кровяные пластинки обладают агглютинационной, адгезивной, ретрактивной и некоторыми другими функциями. Однако при дальнейшем изложении мы коснемся главным образом коагуляционной функции кровяных пластинок как основной темы нашего сообщения.

По классической схеме свертывания крови распад тромбоцитов, происходящий при соприкосновении с шероховатой поверхностью, определяет начало свертывания. Это связано с тем, что при их разрушении освобождается тромбокиназа (тромбопластин), которая при взаимодействии с протромбином в присутствии солей кальция приводит к образованию активного тромбина. Тромбин в свою очередь действует на фибриноген и переводит его в нерастворимую форму — в фибрин.

В настоящее время можно считать установленным, что кровяные пластинки являются не единственным источником тромбопластина, поставщиком которого могут быть эритроциты, лейкоциты и поврежденный сосудистый эндотелий. Однако значе-

ние кровяных пластинок в процессе свертывания крови и в ретракции образующегося при этом сгустка является чрезвычайно существенным.

В последние годы высказывается мысль, что значительное колебание количества кровяных пластинок заметно не влияет на свертывание крови при условии, что их остается все же не меньше условной «критической» величины—30 тыс. Что же касается обусловленности ретрактивного процесса тромбоцитами, то многие сходятся на том, что между количеством пластинок и ретракцией сгустка имеется прямая зависимость.

Изучению роли тромбоцитов в скорости наступления свертывания, ретракции сгустка и потреблению протромбина посвящено исследование Квика, Шэнберга, Уисконсина, Стефанини (A. Quick, J. Shanberge, M. Wisconsin, M. Stefanini, 1949). В этом исследовании кровь, взятая из вен молодых здоровых людей с предосторожностями, необходимыми для предотвращения свертывания и попадания тканевого сока во взятую порцию крови, подвергалась специальной обработке. В итоге такой обработки авторы получили плазму, бедную тромбоцитами (меньше 20 тыс.), и плазму, более богатую тромбоцитами, чем плазма цельной крови. Полученные таким образом плазмы смешивались одна с другой в разных пропорциях, и их смеси помещались в водяную баню при температуре 37° С. Устанавливалось начало свертывания и ретракции сгустка в разных сосудах.

В результате этих наблюдений авторы пришли к выводу, что между числом тромбоцитов и началом ретракции сгустка существует прямая зависимость. Иначе говоря, чем больше число тромбоцитов, тем скорее начинается ретракция сгустка. Колебания числа пластинок, даже в широких пределах, не оказывают существенного влияния на время свертывания. Наконец, изменяется и скорость потребления протромбина: по мере уменьшения количества тромбоцитов понижается скорость потребления протромбина, но до определенного предела.

Изучая изменение количества тромбоцитов при массивном желудочно-кишечном кровотечении у больных без нарушения деятельности печени и при циррозе, Дефорж, Байджлоу, Челмирс (J. Desforges, F. Bigelow, T. Chalmers, 1954) установили, что процесс свертывания крови протекал нормально как у первых, так и у вторых, несмотря на значительное снижение числа тромбоцитов. С этими наблюдениями не согласуются данные Н. И. Николаевой (1948), которая на основании опытов, поставленных на кроликах, приходит к выводу о наличии тесной связи между нарастанием числа кровяных пластинок, уровнем протромбина и временем свертывания.

Несколько иные данные предоставлены Г. С. Истамановой (1949), которая, изучая явление геморрагической тромбоцитопении, установила наличие больных, у которых наряду со зна-

нительным увеличением числа тромбоцитов время свертывания крови удлиняется. Это явление она объясняет тем, что в результате усиленного тромбоцитоза поступающие в кровь тромбоциты неполноценны. А. А. Багдасаровым, Р. И. Родиной и Е. Г. Гефеном (1950) выявлена зависимость между количеством тромбоцитов и степенью анемии. Слейт, Бауэр, Мелэмд (T. Spaet, S. Bauer, S. Melamed, 1956) считают, что тромбоциты в большой концентрации ($10\,000\,000$ в 1 мм^3) обладают антикоагулирующей активностью. Разведение до нормальной концентрации восстанавливает их коагуляционную функцию.

Задержка образования тромбопластина плазмы наблюдается при создании высокой концентрации свежих и лиофилизированных тромбоцитов (E. Klein, R. Fiorentino, 1957). Резкое повышение концентрации тромбоцитов ($20\,000\,000$ в 1 мм^3) резко удлиняет время рекальцификации плазмы. При указанной концентрации тромбоцитов в крови сгусток не формируется в течение 12 часов (E. Klein, S. Farber, G. Freeman, R. Fiorentino, 1956).

Гросс, Гейер, Зольт (R. Gross, J. Heuer, K. Solth, 1956) представили данные, согласно которым при повышенной концентрации гепарина в плазме время свертывания удлиняется независимо от числа тромбоцитов. Накопленные нами данные (см. стр. 306) служат основанием для утверждения об отсутствии прямой зависимости между числом тромбоцитов и временем свертывания крови.

С целью выяснения роли кровяных пластинок в свертывании крови Конли, Гартман и Морзе (C. Conley, R. Hartmann, W. Morse, 1949) были предприняты опыты с так называемой «бестромбоцитной» плазмой человека. «Бестромбоцитную» плазму авторы получали путем центрифугирования $30-40\text{ мл}$ крови, взятой с большой осторожностью и помещенной в предварительно обработанную силиконом¹ охлажденную пробирку. Центрифугирование производилось со скоростью 7 тыс. оборотов в минуту при температуре 4°C в течение 5 минут. Верхняя порция плазмы снималась и вновь подвергалась центрифугированию со скоростью $12-14$ тыс. оборотов в минуту в течение 10 минут, после чего верхняя часть плазмы переносилась в пробирку, обработанную силиконом.

Пробирка с плазмой помещалась в условия низкой температуры. Приготовленная таким образом «бестромбоцитная» плазма крови здоровых людей сравнительно быстро свертывается в стеклянной пробирке при 37°C . Эта же плазма, помещенная в пробирку, предварительно обработанную силиконом, совсем не свертывается или свертывается после значительного промежутка времени.

¹ Кремний органическое соединение. Сосуды, покрытые силиконом, приобретают исключительно гладкую поверхность. Свертывание крови в них наступает во много раз позже, чем в других несмазываемых сосудах.

То обстоятельство, что свертывание плазмы наступает быстрее при ее соприкосновении со стеклом, дает авторам основание считать, что при этом происходит активизирование какого-то фактора плазмы. Они полагают, что этот фактор или совсем не активизируется, или очень медленно активизируется в пробирке, обработанной силиконом. Каких-либо данных о природе происхождения этого фактора в работе не имеется. Несмотря на это, делается предположение, что наблюдаемое вещество представляет собой неактивный, предстатийный плазменный тромбопластин, который активизируется при соприкосновении с шероховатой поверхностью стекла.

Исходя из проведенных наблюдений, авторы приходят к выводу, что тромбоциты не являются необходимым фактором для начала свертывания крови. Вместе с тем они указывают на то, что кровяные пластинки ускоряют свертывание крови и увеличивают потребление протромбина. Нельзя не отметить то обстоятельство, что некоторое количество тромбоцитов, даже при описанной выше обработке плазмы, в ней может сохраниться и их лизисом может быть обусловлено появление описанного Конлей и другими фактора плазмы. Отсутствие в работе прямых доказательств о наличии какого-то фактора в плазме, о его происхождении и природе делает выводы авторов спорными. Кроме того, в работе ряда авторов (F. Koller, P. Baer, M. Geiger, 1957) также высказывается мнение, что начало процесса свертывания обуславливается не разрушением тромбоцитов, а активацией фактора IX при соприкосновении его неактивной формы с поверхностью стекла, с поврежденным эпителием и т. д. Авторы полагают, что все остальные факторы, необходимые для образования тромбопластина, кроме указанного фактора IX, находятся в плазме в активном состоянии.

Фантл и Нельсон (P. Fantl, S. Nelson, 1953) придают важное значение начальным стадиям свертывания жидкостей в организме. Они исходят из того, что факторы свертывания содержатся как в крови, так и в лимфе, и считают, что разница между этими двумя жидкостями организма количественная и что лишь тромбоциты, содержащиеся в крови, полностью отсутствуют в лимфе. Отсюда они полагают, что именно лимфа и является наиболее подходящим объектом для выяснения роли тромбоцитов в свертывании крови. Авторы показали, что лимфа, взятая из грудного протока собаки, свертывается быстрее при соприкосновении со стеклом, чем с несмачиваемой силиконовой поверхностью. Это обстоятельство дает им право считать, что начальная стадия процесса свертывания в лимфе связана с тем, что содержащийся в ней предстатийный тромбопластин при соприкосновении с поверхностью стекла переходит в активную стадию. Отсюда авторы полагают, что тромбоциты не являются решающим звеном в наступлении свертывания крови.

Между тем Дефорж и Байдж (1954) показали, что тромбоциты, обработанные препаратами тромбина и подвергшиеся их влиянию в течение 30 минут, резко ускоряют свертывание крови.

В исследовании, посвященном уточнению роли тромбоцитов в процессе свертывания, Уэр, Фей, Сигерс (A. Ware, J. Fahey, W. Seegers, 1948) применили разработанную ими методику очистки и получения чистых препаратов. После специальной обработки бычьей крови и приготовления чистых препаратов было установлено, что кровяные пластинки содержат небольшое количество тромбопластина, что не совпало с имеющимися данными Квика, высказавшего предположение, что тромбоциты ускоряют свертывание не с помощью тромбопластина, а выделением веществ, превращающих неактивную форму тромбопластина в активный тромбопластин. Этими же авторами в экстрактах бычьих тромбоцитов были обнаружены два новых вещества — одно из них оказалось катализатором реакции превращения протромбина в тромбин под действием тромбопластина в присутствии ионов кальция. Акцелератор находится в тромбоцитах в активной форме и действует подобно фактору V. На его идентичность с фактором V указывают также Макклаугри и Сигерс (R. Macclaughry, W. Seegers, 1950). Этот акцелератор, как предполагают авторы, является белком. Он разрушается при нагревании до 53°C , не диализуется и осаждается полунасыщенным сульфатом аммония. От сывороточного акцелератора он отличается тем, что осаждается при центрифугировании при 32 000 оборотах.

Другое вещество свою активность проявляет во второй фазе свертывания, ускоряя действие тромбина на фибриноген. Это вещество не диализуется, стабильно по отношению к нагреванию при 53°C в течение 30 минут, освобождается полунасыщенным сульфатом аммония и не осаждается при центрифугировании при 32 000 оборотах.

На возможность содержания в тромбоцитах термолабильного и термостабильного веществ, ускоряющих свертывание, еще в 1945 г. указывал Фейсли (R. Feissly, 1945). Вероятно, что первое из этих веществ уже было описано Манн, Харп и Магате (F. Mann, M. Hurn, T. Magath, 1948), указавшими на наличие в тромбоцитах специального фактора превращения протромбина в тромбин. Они полагали, что этот фактор является частью тромбопластинового комплекса, сам не превращается в тромбин и остается в сыворотке.

На акцелераторную активность тромбоцитов указывают также Хиорт, Рапапорт, Оурен (P. Hjort, S. Rapaport, P. Ouren, 1955), считая, что акцелераторная активность тромбоцитов аналогична акцелератору-глобулину плазмы. Они полагают, что этот фактор не входит в состав тромбоцитов, а является адсорбированным на их поверхности фактором V плазмы.

Рассматривая роль кровяных пластинок, Квик (1947) пришел к выводу, что при их распаде выделяется вещество, действующее на содержащийся в плазме в неактивной форме тромбопластиноген и переводящее его в активный тромбопластин. Квик подчеркивает наличие, по его наблюдениям, прямой зависимости между количеством кровяных пластинок и скоростью превращения протромбина в тромбин, при неизменном окончательном количестве протромбина.

Указанная выше зависимость между количеством кровяных пластинок и скоростью превращения протромбина в тромбин подтверждается в работе Бёкуэльтер, Блит и Бринкхоуз (J. Buckwalter, W. Blythe, K. Brinkhous, 1949). В этом исследовании было показано, что с уменьшением числа пластинок уменьшается и потребление протромбина.

Авторы показали, что как у собаки, так и у человека в плазме содержится значительный избыток тромбоцитов по сравнению с потребностью в них при свертывании крови.

Нам думается, что это обстоятельство и приводит некоторых авторов к утверждению об отсутствии зависимости между количеством тромбоцитов и скоростью свертывания крови. Вероятно, при установлении зависимости между количеством тромбоцитов и временем свертывания крови должно быть принято во внимание не все количество тромбоцитов, включая и имеющийся избыток, а то количество, которое является критическим.

Изучению тромбопластической активности тромбоцитов посвящены работы Никола (P. Nicola, 1954) и Никола, Рости и Каркупино (P. Nicola, P. Rosti, C. Carcupino, 1954), показавших при помощи количественного метода определения изменение тромбопластической активности тромбоцитов при некоторых физиологических и патологических состояниях. Ими установлено увеличение активности пластинок после родов и в послеоперационный период и ее понижение при тромбоцитопении, тромбопатиях, во время менструации и после введения гепарина.

Повышение коагуляционных свойств тромбоцитов было показано Гуджи (C. Hougie, 1955) при условии длительной инкубации с плазмой. Повышение активности тромбоцитов наблюдается как у нормальной, так и патологической крови в разных условиях опыта.

В рассматриваемом вопросе определенный интерес представляет исследование Эпштейна и Квика (E. Epstein, A. Quick, 1953). Указанные авторы вводили кроликам внутривенно экстракт кроличьих тромбоцитов и внутрисосудистого свертывания крови при этом не наблюдали.

Авторы полагают, что в тромбоцитах нет готового тромбопластина и что они содержат фактор, который, реагируя с тром-

бopластинoгeнoм плaзмь, oбpaзyeт aктивный тpoмбoплaстин. Oднaкo, чтoбы этa peакция мeждy тpoмбoплaстинoгeнoм и тpoмбoцитaми coвepшилaсь, нeoбxoдимo пpeдвapитeльнo aктивизировать тpoмбoплaстинoгeн плaзмь пyтeм вoздeйствиa тpoмбинoм или в peзyльтaтe coпpикoслoвeния с шepoxoвaтoй пoвepхнoстью. Taк кaк пpи инъeкции экcтpaктa тpoмбoцитoв aктивизaции тpoмбoплaстинoгeнa нe пpoизoшлo, тo, кaк пoлaгaют aвтopы, этим и oбъясняeтcя oтcyтcтвиe внyтpисocyдистoгo свepтывaния кpoви.

Иную тoчку зpeния выcкaзaл Б. A. Кyдpьяшoв (1954), кoтopый, в oтличиe oт Квикa, пoкaзaл, чтo пpи paзpyшeнии тpoмбoцитoв oсвoбoждaeтcя пpoтpoмбинoкинaзa (пpoтpoмбoплaстин), кoтopая aктивизиpyeтcя oткpытым им в плaзмe нoвым фaктopом — тpoмбoтpoпинoм. B peзyльтaтe взиaмoдeйствиa этиx двyx вeщeств, т. e. пpoтpoмбинaзы (пpoтpoмбoплaстинa) и тpoмбoтpoпинa, и oбpaзyeтcя aктивнaя тpoмбoкинaзa (тpoмбoплaстин).

B нaстoящee вpeмя фaктopы свepтывaния в тpoмбoцитax дoвoльнo пoдpoбнo изyчeны (M. Stefanini, E. Campbell, 1954; A. Besarge, 1954; E. Deutsch, 1954; S. van Creveld, 1954; N. Alkjaersig, T. Abe, W. Seegers, 1955; J. Acroyd, 1955; E. Deutsch, S. Johnsson, W. Seegers, 1955, W. Seegers, 1956, W. Seegers, R. Landaburu, L. Fenichel, 1957; G. Born, 1957; S. Johnson, W. Seegers, 1958; S. Perry, C. Craddock, 1958 и др.). Их нaсчитывaeтcя бoлee дeсяти.

Рaссмoтpим cpaвнитeльнo бoлee изyчeннe вe чeтыpe фaктopa свepтывaния.

Тpoмбoцитaрный фaктop I. Taк был нaзвaн oдин из oписaннe вьшe фaктopoв, oткpытe Уэp, Фей и Сигepc. Этoт фaктop пo cвoeмy дeйствию идeнтичeн фaктopу V плaзмь. Он yскopяeт aктивизaцию пpoтpoмбинoвe в пpeпapaтoв в пpиcyтcтвии тpoмбoплaстинa и кaльция. Пo мнeнию Хиopт, Рaпaпoрт и Oypeн (1955), этoт фaктop нe являeтcя coстaвнoй чaстью плaстинoк, a пpeдстaвляeт coбoй фaктop V плaзмь, aдcopбированный нa пoвepхнoсти тpoмбoцитoв. Oднaкo этoмy пpoтивoрeчит тo oбстoятeльствo, чтo он cpaвнитeльнo бoлee cтaбилeн пpи xpaнeнии нa xолoдy, чeм фaктop V. Лeгкo paзpyшaeтcя пpи нaгpeвaнии дo 53°. Oсaждaeтcя cepнoкислым aммoниeм.

Тpoмбoцитaрный фaктop II являeтcя yскopитeлeм пpeвpaщeния фибpинoгeнa в фибpин пoд влиaнием тpoмбинa. Bьдeлeн из вoднe вe экcтpaктoв тpoмбoцитoв (Уэp, Фей, Сигepc, 1948). Пpeдпoлaгaeтcя, чтo он идeнтичeн oткpытoмy Юpгeнcом (R. Jürgens, 1952, 1954) тpoмбинaкцeлepaтopу.

Тpoмбoцитaрный фaктop III вьдeлeн Baн-Кpевeльдoм. Он являeтcя yчaстникoм нaчaльнoй фaзы свepтывaния кpoви, вoзмoжнo, пpинимaeт yчaстие в oбpaзoвaнии aктивнoгo тpoмбoплaстинa и oблaдaeт тpoмбoплaстичeскoй aктивнoстью. Bьдeлeнный из бычe вe тpoмбoцитoв (N. Alkjaer-

sig, T. Abe, W. Seegers, 1955, W. Seegers, N. Alkjaersig, S. Johnson, 1955) в физиологическом растворе находится в состоянии дисперсной взвеси и сохраняется в замороженном виде. При нагревании при температуре 56° С в течение 30 минут он не разрушается. При 100° С за тот же промежуток времени остается 30%. Б. А. Кудряшов и сотрудники (1957) показали, что содержание фактора III в кровяных пластинках нарушается при инфекционных токсемиях. Фактор III видовой специфичностью не обладает.

Тромбоцитарный фактор IV является антагонистом гепарина и обладает свойством нейтрализовать его.

Приведенный материал служит основанием для отказа от тех сомнений, которые выражали в последние годы многие авторы в отношении активной роли тромбоцитов в свертывании крови. Стало очевидным, что без кровяных пластинок невозможно образование полноценного тромбопластина. Действительный тромбопластин получается лишь в том случае, если компоненты плазмы (фактор VIII, фактор IX, кальций и др.) взаимодействуют с тромбоцитами (R. Biggs, A. Douglas, R. Macfarlane, 1953). Однако до сих пор еще остается открытым вопрос о последовательности взаимодействия факторов плазмы и тромбоцитов при образовании конечного тромбопластина.

Имеются указания о наличии антикоагулянтов в тромбоцитах. Один из них, угнетающий образование тромбопластина, а другой, тормозящий действие образовавшегося тромбопластина (F. Speet, 1957). В определенных условиях эксперимента Лаше (Hasche, 1956) наблюдал, что тромбоциты могут образовывать вещество, которое подобно тромбину вызывает превращение фибриногена в фибрин. Это вещество не тормозится и не нейтрализуется антикоагулянтами.

Лизис и агглютинация тромбоцитов. Как хорошо известно, находящиеся в кровяных пластинках вещества могут освободиться лишь при разрушении пластинок. Значительное количество исследований посвящено изучению факторов, способствующих лизису бляшек.

Имеются данные Бринкхауз (K. Brinkhous, 1947) о наличии в плазме специального лизина, разрушающего тромбоциты. Наличие тромбоцитолизина было показано авторами в экспериментах с так называемой псевдогемофилической плазмой и с плазмой нормальной крови. Псевдогемофилическая плазма готовилась из нормальной крови при длительном центрифугировании при больших оборотах. Такая плазма, полученная из нормальной крови, не свертывалась в течение 30 часов. Содержание протромбина в ней нормальное, однако его превращение резко замедлено. Добавление тромбоцитарной взвеси к псевдогемофилической плазме приводит к ускорению свертывания, чем эта плазма отличается от истинно гемофилической.

Другим фактором, оказывающим разрушающее действие на пластинки, является образующийся в процессе свертывания тромбин, с появлением которого усиливается лизис пластинок, что в свою очередь ведет к усиленному образованию тромбина. Следовательно, сам тромбин способствует дальнейшему усилению процесса перехода протромбина в тромбин. Стефанини (1951, 1953) также отмечает влияние тромбина на пластинки. Тромбин вызывает соединение и образование глыбок из пластинок. При действии тромбина в присутствии кальция пластинки выделяют фактор, ускоряющий дальнейшее образование тромбина.

Изучению действия тромбина на тромбоциты с помощью электронного микроскопа посвящено исследование Робертиса, Пессейро и Рейссига (Robertis, P. Paseyro, M. Reissig, 1953). Для изучения действия тромбина авторы пользовались препаратом бычьего тромбина в концентрации 25—50 единиц в 1 мл раствора Тироде. Под действием тромбина большинство тромбоцитов под микроскопом находилось на разных стадиях разрушения, причем процесс разрушения продвигается с периферии к центру. Гиоломер¹ разрушается, при этом образуются длинные фибриллярные элементы, которые на вид состоят из рядов микровезикулярных (микропузырчатых) элементов, соединенных друг с другом. Внутренняя зона тромбоцита, как указывают авторы, теряет свою зернистую структуру и превращается в округлую, мутную аморфную массу. В заключение процесса в мазке остаются плотные тельца и микровезикулы в качестве конечных продуктов распада. Исследование препарата через разные интервалы времени (от 5 до 30 минут) показало прогрессирующее разрушение тромбоцитов. Через 5 минут после начала действия тромбина разрушенными оказываются лишь несколько тромбоцитов, а через 30 минут — большинство их.

В другой серии опытов применялись более очищенные препараты тромбина. Оказалось, что лизис тромбоцитов под влиянием 20-минутного воздействия указанного препарата тромбина по своему характеру не отличался от описанного выше. Интересно отметить, что разрушение тромбоцитов наблюдается и при воздействии на них доз тромбина, находящихся в пределах физиологически нормального свертывания крови. Результаты подсчета 500 тромбоцитов непосредственно под электронным микроскопом показывали, что даже при небольшой концентрации тромбина — 2,5 единиц в 1 мл, цитолиз выражен в 16,1%, в контроле же — только 0,3%. Авторы ука-

¹ При наблюдении живых тромбоцитов под микроскопом заметно отличается более плотная центральная часть, в которой находятся окрашенные зернышки — *хромомер*, и светлая, часто принимающая вид острых выступов, окружающая масса — *гиоломер*.

зывают, что высокая чувствительность тромбоцитов к небольшому количеству тромбина заставляет предполагать, что подобное разрушение тромбоцитов имеет место и при нормальном процессе свертывания. Они рассматривают процесс разрушения тромбоцитов и образования тромбина как цепную реакцию, хотя этот механизм образования тромбина является не единственным.

Цукер и Борелли (M. Zucker, J. Borelli, 1954) выявили, что на морфологические особенности тромбоцитов оказывают неодинаковое влияние различные виды добавленного к крови антикоагулянта. Ими показано, что тромбоциты имеют шаровидную форму в растворе комплексона и становятся дискообразными в щавелевокислых и цитратных растворах. Изменение формы и появление псевдоподий представляют собой явление обратимое, если они наступают в крови, не способной свертываться. В свернувшейся крови изменения тромбоцитов необратимы, псевдоподии все более удлиняются, гранулы собираются в кучки в центре клетки и т. д. В конечном итоге весь этот процесс заканчивается распадом пластинок.

Значение тромбоцитов в свертывании крови двоякое: химическое и «механическое». Интерес исследователей направлен преимущественно в сторону выяснения сути химических превращений тромбоцитов, наступающих при коагуляции крови. Вопрос же «механической» роли тромбоцитов в этом процессе в последние годы почти не затрагивается.

Еще в 1878 году Хайем (G. Hayem), Биццоццо в 1882 г., а затем Эберт и Шиммельбуш (J. Eberth, C. Schimmelbusch, 1886) описали процесс склеивания тромбоцитов, получивший в литературе название «вязкий метаморфоз тромбоцитов». Тромбоциты, как показали микроскопические исследования, склеиваясь, полностью сливаются друг с другом, что в конечном итоге приводит к макроскопическим образованиям.

Процесс склеивания является типичным для пластинок и необратим. Этот процесс разыгрывается при свертывании крови и ведет к распаду пластинок. При этом выступает хладоплазма, вследствие чего клетки становятся клейкими и процесс «агглютинации» усиливается. О выходе из тромбоцитов клейкого вещества пишут Джонсон и Шнейдер (S. Johnson, C. Schneider, 1953), обозначив его, как «clotting faktor». Это вещество способствует склеиванию пластинок и обладает подобно фибриногену способностью свертываться при взаимодействии с тромбином. В образовавшихся в процессе агглютинации глыбках отдельные тромбоциты полностью сливаются и становятся неразличимыми.

По Апитцу (K. Aritz, 1942), склеивание пластинок во время свертывания крови происходит в результате их покрытия профибрином, представляющим собой вязкий межуточный продукт перехода фибриногена в фибрин. По данным Масписа,

Веррастро, Коэльо, Жампе (V. Maspes, E. Verrastro, E. Coelho, M. Jampe, 1956), в сыворотке человеческой крови находится специальный фактор, агглютинирующий тромбоциты. По своим химическим свойствам сывороточный фактор агглютинации тромбоцитов идентичен фактору VII. По другим данным (M. Seligmann, 1957; M. Seligmann, Goudemand, A. Janen, J. Bernard, P. Grabar, 1957), агглютинабельность и прилипливость тромбоцитов к гистоардатовой поверхности обусловлено фибриногеном, который фиксирован на поверхности тромбоцитов.

Браунштейнер, Феллинджер, Пейкеш (H. Braunsteiner, K. Fellingner, F. Pakesch, 1954) подвергли изучению структурные изменения тромбоцитов, находящихся в разных условиях. Изучение производилось под электронным микроскопом, который, как указывают авторы, позволяет лучше понять структуру и физиологические особенности нормальных тромбоцитов, а также их патологию.

Авторы изучили под электронным микроскопом тромбоциты 60 здоровых людей и 50 больных. Они установили, что тромбоциты здоровых людей, находящиеся в пробирке, покрытой силиконом, имеют округлую или овальную форму, без отростков. Они полагают, что такова их форма и в кровяном русле. Однако при соприкосновении тромбоцитов со смачиваемой поверхностью через несколько секунд у них появляются псевдоподии, грануломеры превращаются в псевдоядра, гиоломер распластывается в виде тонкой пленки. Интерес представляет то обстоятельство, что в нормальной и гемофилической и в меньшей степени в гепаринизированной плазме тромбоциты превратившиеся в «псевдоподийную» форму, склеиваются и образуют агглютинаты.

При некоторых патологических явлениях (хроническая и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения) образование псевдоподий и процесс агглютинации нарушаются.

Как показал Шарп (A. Sharp, 1958) «вязкий метаморфоз» тромбоцитов не происходит в отсутствие фактора Розенталя и не зависит от факторов V, VII, VIII и IX (гл. III). Агглютинация тромбоцитов задерживается гепарином (N. Moschi, 1957).

Исследования Мани, Хёри и Метисон (F. Mann, M. Huri, D. Mathieson, 1949) приводят их к заключению, что тромбоциты служат очагом, вокруг которого образуется сеть фибрина в присутствии минимальных концентраций тромбина и тромбопластина. Они полагают, что большая часть факторов, способствующих превращению протромбина в тромбин, концентрируется на тромбоцитах или внутри их.

Значительный прогресс наступил в изучении значения тромбоцитов в свертывании крови при использовании электронной

микроскопии. Бесси и Бурстейн (M. Bessis, M. Burstein, 1948), Блум (G. Bloom, 1954, 1955) и Блум, Густивсон, Свенсон (G. Bloom, K. Gustavson, A. Swensson, 1955) показали сильную способность тромбоцитов привлекать к себе субмикроскопические частицы, которые собираются непосредственно в области центрального хромера, вызывая его разрушение. Блум отметил одно существенное обстоятельство, что при свертывании в центральном хромере некоторых тромбоцитов появляются прозрачные вакуоли.

В дальнейшем Робертис (1955) под электронным микроскопом наблюдал, что на ранних стадиях свертывания неповрежденные тромбоциты действуют как центры, вокруг которых располагаются и конденсируются нити фибрина. На поверхности неповрежденных тромбоцитов развиваются силы сцепления, которые захватывают цепи молекул фибрина, увеличивая количество взаимодействующих соединений и стягивая их. При развитии нормального процесса свертывания вся поверхность некоторых тромбоцитов перекрещивается во всех направлениях нитями фибрина. Поврежденные же тромбоциты теряют поверхностные свертывающие свойства и не взаимодействуют с нитями фибрина. Что тромбоциты являются центрами, вокруг которых собираются нити фибрина, получило подтверждение в работах Игараси (J. Igarashi, 1957).

Бесси и Табуи (M. Bessis, J. Tabuis, 1955), пользуясь фазово-контрастной микроскопией, наблюдали наличие в тромбоцитах контрастных вакуолей, располагающихся в центре грануломера и обладающих способностью активно сокращаться. Процесс сокращения длится 15 секунд. Предполагается, что при их сокращении выбрасывается тромбопластин, обуславливающий начальный этап свертывания.

Фонно (A. Fonio, 1951, 1953) удалось отделить грануломер от гиоломера и показать, что грануломер вызывает свертывание крови, а гиоломер — ретракцию кровяного сгустка.

А. Александрович, Блихарский и Фелтиновский (J. Aleksandrowicz, J. Blicharski, F. Feltynowski, 1954) пришли к заключению, что псевдоподии тромбоцитов формируются из грануломера, с которых и начинается формирование нитей фибрина.

По данным Сетна и Розенталя (S. Setna, R. Rosenthal, 1958), изучавших изменения тромбоцитов при помощи фазово-контрастной микроскопии, размеры нормальных тромбоцитов колеблются в пределах 2—15 μ . Форма их может быть круглой, овальной, треугольной, четырехугольной и даже неправильной. В центре находится темный хромер, а вокруг него более светлое образование — гиоломер. Псевдоподии появляются в начале свертывания. Они возникают также при добавлении к плазме, богатой тромбоцитами, дистиллированной воды и гипотоне,

нического солевого раствора; в нормальных условиях псевдоподии у тромбоцитов почти не наблюдаются. При добавлении к цитратной плазме, богатой тромбоцитами, 0,025 μ хлористого кальция тромбоциты приобретают сферическую форму, хромомер начинает перемещаться от центра клетки к периферии, зернистую структуру приобретает вещество хромомер, образовавшиеся гранулы быстро продвигаются через гиоломер и, скопившись у края пластинки, придают ей вид «перстня». В последующем по мере развития процесса свертывания тромбоциты склеиваются своими хромомерами, к которым прилипают также нити фибрина. В результате образуется густая сеть, в которую включены отделившиеся от хромомера гиоломеры, лейкоциты и эритроциты.

По мнению авторов, хромомеры и гиоломеры обладают различной биологической функцией: хромомеры являются источником тромбоцитарного тромбопластина и, возможно, содержат фактор, обуславливающий склеивание тромбоцитов между собой и приклеивание к ним нитей фибрина, в гиоломерах же содержатся антикоагулянты.

Выяснено, что отмывание водой, замораживание и оттаивание, а также длительное хранение тромбоцитов приводят к потере их способности склеиваться между собой и с нитями фибрина, в результате чего нарушается нормальный ход процесса свертывания и не наступает ретракция сгустка.

По данным Кёппель (J. Köppel, 1958), рассматривавшего тромбоциты под электронным микроскопом при использовании метода немедленной фиксации, циркулирующие в крови тромбоциты имеют вид круглых двояковыпуклых дисков со средним диаметром 2—2,5 μ . Крайние величины тромбоцитов 1,8—4,0 μ . Начальные изменения тромбоцитов после их выхода из сосудов сводятся к набуханию и разжижению хилоплазмы с образованием псевдоподий. В этот период, по мнению Кёппель, происходит обмен между хилоплазмой тромбоцитов и плазмой крови; при этом находящиеся в хилоплазме тромбоцитарные факторы I и III переходят в плазму. Этот обмен считается существенным фактором начала процесса свертывания крови.

Фонно (1956) при помощи метода темнопольной микроскопии показал, что у больных гемофилией преобладают мелкие, резко очерченные, блестящие тромбоциты с повышенной устойчивостью. Р. А. Рутберг (1953) полагает, что участие тромбоцитов в процессе свертывания крови не ограничивается только выделением тромбопластина. Его высказано предположение, что превращение неактивных форм факторов в активные происходит на поверхности распадающихся тромбоцитов.

В отличие от точки зрения, что начальным этапом свертывания является распад тромбоцитов, Люшер (E. Luscher, 1956) рассматривает распад и агглютинацию пластинок как

самостоятельно
том, что тр
понов кал
глютинир
(J. Feg
после свер
стинки в от
вывод, что
и вповинко
ких концент
образования
1953).

Из тромбо
липопротеид
1957, 1958; G.
щий фактор,
1957). Устано
(M. Stefanini,
griff, J. Grey
M. Guinand, 1
того, в состав
литические фе
менты (H. H.
S. Olwin, 1954;
dio, 1954), окс
баум, 1926, Е
каталаза, пиро
мпиошавелево
1956).

В пластинк
пок) и другие а
wright, M. Lep
фосфопротеины
N. Meyerriecks
(H. Weil-Malhe
хариды (W. G
железо и медь

Значение т
сужения крове
безопасности вен,
чины этого явл
следние годы у
в кровяных пл
Давно имел
сосуда происхо
сосудов, паст
артериях, чем
нию сужения,
3 А. А. Мад

самостоятельный процесс. Эта точка зрения основывается на том, что тромбоциты, помещенные в раствор соли в присутствии ионов кальция в стеклянном сосуде, не распадаются и не агглютинируются. Это согласуется с данными Фергусона (J. Ferguson, 1933), показавшего, что сыворотка, оставшаяся после свертывания крови, способна агглютинировать пластинки в отличие от нормальной сыворотки. Отсюда делается вывод, что агглютинация пластинок — процесс автономный и виновником ее наступления является тромбин даже в таких концентрациях, которых едва хватает для начального образования нитей фибрина (Робертис, Пассейро, Рейсиг, 1953).

Из тромбоцитов выделена большая группа фосфолипидов и липопротеидов, играющих роль в свертывании крови (J. O'Brien, 1957, 1958; G. Shinowara, 1957), а также фибринстабилизирующий фактор, связывающий частицы фибрина (E. Lüscher, 1957). Установлено наличие в тромбоцитах антифибринолизина (M. Stefanini, S. Murphy, 1956; W. Schenk, J. Fopeano, J. Cosgriff, J. Grey, 1957) антигепаринового фактора (M. Burstein, M. Guinand, 1957) и антикоагулянтов (F. Speet, 1957). Кроме того, в составе тромбоцитов открыто много ферментов: протеолитические ферменты типа трипсазы и амилалитические ферменты (Н. И. Николаева, 1946, 1947), дегидрогеназы (S. Koppel, S. Olwin, 1954), пептидаза, нуклеотидаза и фосфатаза (E. Salvadio, 1954), оксидазы и дегидразы (Г. О. Роскин и Ф. Т. Гринбаум, 1926, E. Campbell, W. Small, W. Damashek, 1956), каталаза, пиррофосфатаза, гистаминаза (B. Maurin, 1953), глутаминнацетилтрансфераза (Магалини, Стефанини, 1956).

В пластинках содержится гистамин (0,009 мг на 10 пластинок) и другие активные амины (H. Graham, O. Longy, F. Wheelwright, M. Lenz, H. Parish, 1956), рибонуклеиновая кислота, фосфопротеины, дезоксирибонуклеиновая кислота (R. Wagner, N. Meyerriecks, R. Sparaco, 1956), адреналин и норадrenalин (H. Weil-Malherbe, A. Bone, 1954), гликоген и мукополисахариды (W. Gude, A. Unton, T. Odell, 1954), имеется также железо и медь (А. А. Маркосян, 1958).

Значение тромбоцитов при остановке кровотечения. Факт сужения кровеносных сосудов при свертывании крови, в особенности вен, был известен давно (J. Magnus, 1924). Но причины этого явления длительное время не были вскрыты. В последние годы усилием Цукер (1947) было установлено наличие в кровяных пластинках сосудосуживающего вещества.

Давно имелись наблюдения, что при нарушении целостности сосуда происходит агглютинация пластинок и местное сужение сосудов, наступившее при этом сужение более заметно в артериях, чем в венах. Денервация не приводила к прекращению сужения, что послужило основанием предположить нали-

ние специального гуморального фактора. С целью выявления этого фактора автором было предпринято исследование на брыжеечной артерии и мезо-апендикулярных венах белых крыс, наркотизированных нембуталом. Травма сосудов производилась микроманипулятором.

Исследование показало, что при нанесении травмы нормальным или симпатэктомированным сосудам брыжейки происходит первичное локальное сужение как следствие травматического раздражения гладкой мускулатуры сосудистых стенок. Одновременно в области повреждения происходит быстрое образование пробки из агглютинированных тромбоцитов, и кровотечение прекращается. Интерес представляет и то обстоятельство, что сужение наступает не только в области поврежденного сосуда, но также и в области сосудов, расположенных поблизости, что дает основание полагать, что тромбоцитами выделяется особое вещество, вызывающее сужение сосудов.

Источником сосудосуживающего вещества считается тромбоцитарная пробка на том основании, что сужение травмированных сосудов у всех животных происходит всегда, но соседние, неповрежденные сосуды суживаются лишь при наличии сгустков из тромбоцитов.

В физиологии вообще известно наличие в тканях веществ, которые при разных степенях разведения вызывают сужение сосудов. К таким веществам относятся: эпинефрин, гистамин, адреналиновая кислота, ацетилхолин и холин. Однако в сыворотке и дефибринированной крови содержатся еще неидентифицированный вазоконстриктор. Наличие этого вещества ставится в связь с разрушением тромбоцитов и процессом свертывания крови (M. Rapport, A. Green, J. Page, 1948; M. Rapport, 1949; M. Bracco, C. Curti, 1953).

При помощи специальной методики пятиэтапной очистки бычьей сыворотки выделено сосудосуживающее вещество, названное серотонином. Это вещество образует тонкие ромбовидные бледно-желтые пластинки с температурой плавления 207—212° С. Элементарный анализ серотонина дает:

C—41,4
H—6,0
N—17,0

При указанных значениях элементов, входящих в состав серотонина, его эмпирическая формула, согласно авторам, может быть $C_{14}H_{25}N_5$ или $C_{17}H_{30}N_5$.

Спектр поглощения в воде при РН—5,4 дает максимум при 2,75 Å.

При внутривенном введении наркотизированным собакам или кошкам раствора кристаллического серотонина отмечается повышение артериального давления. У некоторых животных

при введении малых доз серотонина наблюдается падение кровяного давления. Это депрессорное состояние переходит в прессорное после введения хлорида тетраэтиламмония.

Сосудосуживающее действие серотонина наблюдается при перфузии изолированного уха кролика, причем отчетливое сужение сосудов уха кролика авторы наблюдали при инъекции вещества в дозе, меньшей 0,002 гаммы. Его действие сказывается и на изолированной петле подвздошной кишки кролика, помещенной в раствор Тироде. Такой отрезок резко сокращается при добавлении в раствор 17 гамм серотонина. Найдено, что серотонин является 5-гидрокситриптамином, с которым идентифицирован сосудосуживающий фактор тромбоцитов человека, собаки, кролика и овцы (Брако, Курти, 1954; Пейдж, 1954).

Происхождение тромбоцитарного серотонина остается неясным. Существует мнение, что серотонин адсорбирован тромбоцитами, причем адсорбция происходит при прохождении пластинок через сосуды желудочно-кишечного тракта, кровь в которых богата серотонином. Это предположение базируется на том, что в крови воротной вены серотонина содержится втрое больше, чем в артериальной крови. В пользу адсорбции говорит и тот факт, что синтетический серотонин исчезает из раствора, если к последнему добавить тромбоциты собаки. Через 10 минут после добавления пластинок в растворе не содержится серотонина и следов его разрушения. Это обстоятельство дает основание считать, что он был адсорбирован тромбоцитами собаки. Дальнейшие исследования Цукер и Борелли (1956) подтвердили наличие адсорбции серотонина тромбоцитами. Более того, имеется указание о связи способности тромбоцитов адсорбировать серотонин с их морфологической структурой. Нормальные дисковидные тромбоциты способны адсорбировать серотонин, тогда как сферические тромбоциты, встречающиеся в депонированной крови, лишены этого свойства.

Цукер, Фридман и Раппорт (M. Zucker, B. Friedmann, M. Rapport, 1954), а также Цукер и Борелли (1955) предприняли дальнейшее изучение механизма освобождения серотонина из тромбоцитов. В отличие от ранее высказанной точки зрения, что серотонин освобождается, если разрушаются тромбоциты, авторы пришли к заключению, что освобождение серотонина возможно без разрушения, склеивания или сцепления тромбоцитов. Этот вывод в значительной мере совпадает с точкой зрения, ранее уже высказанной Коле, Ливингстон, Лоуграй и Холден (S. Cole, L. Livingstone, C. Loughry, W. Holden, 1953), что серотонин освобождается при свертывании крови, а не при механическом разрушении пластинок.

Согласно Цукер и Борелли (1955), выход серотонина из тромбоцитов происходит под влиянием тромбина. Однако

имеются условия, когда выход серотонина из пластинок не может быть приписан тромбоциту.

Байджлоу и Фредерик (Bigelow, S. Frederick, 1954) установили, что между изменением активности серотонина в крови и количеством тромбоцитов нет прямой зависимости.

Максимальное действие серотонина, как установил Рейд (G. Reid, 1952), проявляется в тканях, близлежащих от места распада тромбоцитов. Чем дальше от места распада, тем слабее становится действие серотонина, что, видимо, обусловлено наличием в крови инактиватора.

Содержание серотонина в тромбоцитах имеет видовую специфичность (J. Humphrey, R. Jagues, 1954). В пластинках кроликов его содержание самое высокое, самое низкое у крыс и морских свинок. Количество серотонина в бычьих тромбоцитах составляет 2,3 γ на 1 мг сухого вещества. У здоровых людей, по Цукер и Борелли, имеют место значительные индивидуальные колебания.

При помощи спектрофотофлуорометрического метода (M. Weiner, Udenfriend, 1957) было установлено, что в среднем в 10^9 тромбоцитах человека содержится 0,87 γ серотонина или 0,22 γ в 1 мл крови.

По данным Байджлоу (1954), при гемофилии, тромбопатии Виллебранд-Юргенса и афибриногении количество серотонина в пластинках изменением не подвергается.

В опытах над животными показано (М. О. Раушенбах, Г. А. Чернов, 1959), что в результате облучения концентрация серотонина вначале повышается, а затем прогрессивно падает до полного исчезновения из крови. Начальное повышение авторы объясняют тромбоцитозом и пониженным распадом серотонина в связи с низкой активностью моноаминоксидазы — фермента, расщепляющего серотонин.

Освещению роли тромбоцитов при остановке кровотечения в несколько ином аспекте посвящены исследования Тинк И-чен и Чиао Тсай (Ting i chen a Chiao Tsai, 1948). Для исследования артериального гемостаза авторами были использованы сосуды неповрежденного уха кролика, а также сосуды мозга и брыжейки. Объектом наблюдения были также сосуды плавательной перепонки и брыжейки лягушки. Наркозом служил хлоралгидрат. Артерии и артериолы, над которыми проводились наблюдения, имели в диаметре от 0,05 до 0,5 мм. За 2—3 недели до опытов производилась денервация сосудов. Капилляры изучались на анестезированных кроликах и спинальных лягушках. Исследованию подвергались капилляры диаметром 7—35 μ .

Авторы указывают, что артериальный гемостаз состоит из двух фаз: сужения сосудов и свертывания крови; причем при механической травме сужение обусловлено рефлекторным механизмом, местной мышечной реакцией и химическим веществ-

вом, освобождающимся из разрушающихся тромбоцитов. Местная мышечная реакция предшествует появлению сосудосуживающего вещества, чем достигается своевременное прекращение кровотечения. Они считают, что остановка артериального кровотечения обусловлена образованием кровяного сгустка, но его образование невозможно без предшествующего местного мышечного сокращения — сужения просвета сосуда. Что же касается остановки капиллярного и венозного кровотечения, то в первом случае важное значение имеет слипание стенок, а во втором — слипание стенок и образование тромбоцитарной пробки. К сожалению, авторы оставляют в стороне рассмотрение и оценку в этом процессе рефлекторного механизма, хотя и подчеркивают его значение.

В отличие от них Делаж (J. Delage, 1953), рассматривая механизм гемостаза, считает, что остановка кровотечения связана с внутрисосудистыми процессами: образованием тромба из склеившихся тромбоцитов и с сокращением сосудистых стенок. По мнению Делаж, образование тромба предшествует сокращению стенок сосудов.

На участие в гемостазе различных факторов тромбоцитов указывает также Юргенс (1954).

Рожисте (G. Rogister, 1954), показавший наличие ацетилхолинэстеразы в тромбоцитах некоторых млекопитающих, допускает возможность ее участия в гемостатическом феномене. Автор подтвердил некоторые биохимические исследования, выявившие присутствие ацетилхолинэстеразы в тромбоцитах различных млекопитающих и отсутствие ее в тромбоцитах человека. Существует обратное отношение между активностью ацетилхолинэстеразы в тромбоцитах и ее активностью в эритроцитах. Так, у кошки, тромбоциты которой чрезвычайно богаты энзимой, эритроциты лишены его, у человека — наоборот.

Имеются исследования (J. Danielli, 1940; J. Acroyd, 1949; R. Chambers, B. Zweifach, 1947; P. Samuels, D. Webster, 1952 и др.) об отношении тромбоцитов к проницаемости сосудов. Оказывается, что препараты пластинок в 100 раз больше тормозят развитие отека, чем сыворотка и при этом в 100 раз действенней, чем эритроциты. Установлен также параллелизм между числом тромбоцитов и дефектов сосудов при тромбозах. Возможно, что с тромбоцитами связано происхождение межклеточного связывающего вещества, отдаваемого пластинками эндотелию.

Существует мнение, что в уменьшении проницаемости капилляров определенную роль играет серотонин. С тромбоцитами в известной мере связывается возникновение венозного тромбоза (B. Alexander, L. Meyers, R. Goldstein, U. Gurewich, L. Greenspoon, 1954; S. Wessler, K. Ward, C. Ho, 1955; H. Wright, 1942 и др.). Среди факторов, обуславливающих

появление венозного тромбоза, существенным является физиологическое состояние тромбоцитов - повышенная способность к агглютинации, а также, возможно, связанное с тромбоцитами нарушение сосудистого эндотелия и др.

Из всех приведенных наблюдений и исследований вытекает довольно четкое представление о роли тромбоцитов при остановке кровотечения. Серотонин, освобождающийся у места разрывов артерий, приводит к сужению сосудов, чем достигается замедление кровотока и создаются условия для формирования тромбоцитарной пробки с образованием нитей фибрина. В венах же образование пробки из пластинок происходит без выраженного сокращения сосудистой стенки, что заметной роли не играет в связи с сравнительно низким кровяным давлением и слабым кровотоком в венах.

Роль тромбоцитов в ретракции кровяного сгустка. Заключительной фазой свертывания крови является ретракция кровяного сгустка. Образовавшийся при нормальном свертывании крови или плазмы сгусток спонтанно сокращается, выдавливая сыворотку.

Считается общепризнанной роль тромбоцитов в образовании кровяного сгустка. При этом ретракция определяется не только наличием пластинок, но и их количеством (R. Rosenthal, A. Benedek, 1950). Существует прямая зависимость между количеством пластинок и началом и концом формирования сгустка. Чем больше пластинок, тем скорее начинается и заканчивается ретракция сгустка (Квик, Шанбердж, Стефанини, 1949). Для начала и протекания этого процесса необходимо наличие неповрежденных пластинок. Неповрежденные пластинки являются источником особого вещества, и на их поверхности происходит формирование нитей фибрина (Люшер, 1955).

После открытия серотонина ему начали приписывать ретрактильную роль. Однако ретракция сгустка требует наличия только неповрежденных пластинок, а серотонин может выделяться при разрушении тромбоцитов. В связи с этим особое значение приобретают опыты Фолло, который, действуя ультразвуком на тромбоциты, добился перехода серотонина в раствор без повреждения пластинок, этот раствор ретрактивными функциями не обладал (S. Axelrod, 1956).

Поискам вещества тромбоцитов, названного ретрактином, посвятили свою работу Магалини, Стефанини (S. Magalini, M. Stefanini, 1956).

Взвесь свежих или консервированных тромбоцитов человека и быка подвергалась экстрагированию. Экстрагирование ретрактина из тромбоцитов производилось несколькими способами. Оказалось, что водные, спиртные и бензольные экстракты не обладают активностью, между тем ацетоновый и хлороформный экстракт активны. Специфичность ретрактина, как

продукта тромбоцитов, была показана тем, что из эритроцитов и из плазмы, лишенной тромбоцитов, ретрактин не удалось выделить.

Ретрактин получен также из мозга, печени и селезенки. Экстрагированный ретрактин действует в растворе, содержащем только очищенный тромбин и очищенный фибриноген. Поэтому можно полагать, что для проявления его активности каких-либо компонентов не требуется.

Значение эритроцитов и лейкоцитов в свертывании крови. В последние годы представлены данные (A. Quick, J. Georgatos, C. Hussey, 1954; J. Georgatos, C. Hussey, A. Quick, 1955), согласно которым в наступлении свертывания крови имеют значение не только тромбоциты, но эритроциты и лейкоциты, как обладающие тромбопластической активностью.

Ими было показано, что в эритроцитах содержится некий фактор свертывания, при добавлении которого к нормальной, бестромбоцитной плазме происходит повышение потребления протромбина. Оказалось, что действие этого фактора не зависит от тромбоцитов, но требуется наличие тромбопластиногена, что и было подтверждено опытами с кровью гемофилика. Отсюда полагают, что при заболевании гемофилией в крови отсутствует тромбопластиноген.

Предпринята попытка выяснить природу и действие фактора свертывания эритроцитов, некоторые особенности гемолизата и его отличие от экстракта тромбоцитов. Оказалось, что нагревание до 60°C в течение 20 минут ведет к снижению активности гемолизата, между тем активность экстракта тромбоцитов в этих же условиях заметным изменениям не подвергается. Центрифугирование гемолизата при 12 000 оборотах в течение 1 часа при 4°C вызывает уменьшение его активности в отличие от экстракта тромбоцитов. Фактор эритроцитов очень чувствителен к изменению pH, особенно в кислую сторону.

Эритроцитный фактор свертывания, как полагают авторы, необходим для активации тромбопластиногена.

На наличие вещества в эритроцитах, обладающего прямой тромбопластической активностью, указывают Оттавиани, Деттори, Манай (P. Ottaviani, A. Dettori, G. Manai, 1954), В. П. Балуда (1957), Рапapoрт, Эйме, (S. Rapaport, S. Ames, 1957). Последние обнаружили наличие антигепариновой активности гемолизата эритроцитов. Показано, что гемолизат эритроцитов содержит два компонента тромбопластина — плазматический и тромбоцитарный.

По данным Серафини и Чентурели (U. Serafini, G. Centurilli, 1957), при гемолизе эритроцитов освобождается вещество, сходное по своему действию с тромбоцитарным фактором III. Гемолизат нейтрализует антикоагуляционное действие гепарина.

Попытки изолировать или очистить эритроцитный фактор свертывания остались безуспешными. Одним из серьезных препятствий для отделения его от гемоглобина является его высокая чувствительность к рН. Неясен также генез и место образования этого вещества.

Активное вещество эритроцитов и лейкоцитов разрушается особым ферментом крови — тромбопластиной, чем и отличается от веществ пластинок весьма стойких к этому ферменту (S. Gollub, D. Feldman, D. Schechter, F. Kaplan, D. Meranze, 1953; S. Gollub, 1955).

Регуляция числа тромбоцитов. Несмотря на то что тромбоциты относятся к форменным элементам крови, все исследователи, изучавшие влияние нервной системы на морфологию крови, в поле своего зрения имели только лейкоциты и эритроциты. Эти исследователи изучение тромбоцитов оставляли лицам, занятым выяснением биохимии и механизмов регуляции свертывания крови, чем как бы признавалась роль тромбоцитов только в процессе свертывания крови.

Основное внимание исследователей как в отношении тромбоцитов, так и других компонентов свертывания было направлено на изучение влияния вегетативной нервной системы на рассматриваемую группу форменных элементов крови. Имеются экспериментальные данные, показывающие, что раздражение симпатических нервов вызывает тромбоцитоз, а блуждающих нервов — тромбоцитопению (М. С. Климова, 1936). Инъекция адреналина также вызывает увеличение числа тромбоцитов (М. С. Климова, 1947, К. Г. Карагезян, 1954; Э. Партев, Е. К. Парейшвили, Л. М. Авдалбекян, Ж. Н. Пхрикян, 1954 и др.). По данным Н. С. Джавадяна (1947, 1950, 1954), малые дозы адреналина вызывают тромбоцитоз, а большие тромбоцитопению. Под влиянием инъекции пилокарпина заметно уменьшается число тромбоцитов, а атропина (в большинстве случаев) увеличивается.

Г. В. Агеев (1939) при раздражении интэрорецепторов желудка наблюдал тромбоцитопению, а Л. С. Гамбарян, Л. П. Казаров, К. Г. Карагезян, П. А. Маркарян (1956) при раздражении интэрорецепторов тонкой кишки и рога матки констатировали увеличение числа тромбоцитов. Изучению роли разных отделов центральной нервной системы в регуляции числа тромбоцитов посвящено немного исследований. По данным Ф. Чубальского (1924), при минимом кормлении наступает тромбоцитопения. Резкое увеличение числа тромбоцитов наступает при глубоком повреждении или удалении больших полушарий головного мозга птиц и млекопитающих (Ю. Канифатова, 1947; Б. И. Баяндуров, 1949; Е. И. Цварава, Т. Г. Шотадзе; И. Л. Кобахадзе, 1954).

Четкий тромбоцитоз наступал у животных при эмоциональном возбуждении (М. Field, 1930), при эпилептиформных приступах (Ю. С. Ивановский, 1951).

Приведенный материал свидетельствует о наличии регуляторных влияний со стороны нервной системы на число тромбоцитов в периферической крови. Вместе с тем имеющиеся данные недостаточно четки, а порой противоречивы. Описание количественные изменения, вероятно, связаны в первую очередь с перераспределительными процессами, но крайней мере данные о первом влиянии на тромбоцитопоэтическую функцию мы в литературе не нашли.

В заключение мы приходим к выводу, что совершенно бесспорным является участие тромбоцитов в важнейшем для сохранения организма процессе остановки кровотечения. Эта функция обеспечивается тремя путями: а) выделением из тромбоцитов факторов свертывания крови, участвующих почти во всех фазах свертывания, б) выделением серотонина, вызывающим гемостаз, и в) агглютинацией, способствующей образованию тромба. Тромбоциты играют важную роль в проницаемости сосудистой стенки. Кроме того, существует прямая зависимость между концентрацией тромбоцитов и ретракцией кровяного сгустка. Очевидно наличие регуляторного влияния нервной системы на тромбоциты.



ГЛАВА III

НОВЫЕ ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ

До последних лет в физиологии довольно твердо придерживались установившегося взгляда, что для образования тромбина достаточно наличие протромбина, тромбопластина и ионов кальция. С 1943 г. начинается период дополнения этой классической теории. В этом году Квик представил данные о недостаточности присутствия этих трех компонентов для образования тромбина и о наличии нового фактора — обязательного участника превращения протромбина в тромбин.

Год спустя, независимо от Квика, Оурен представил материалы, показывающие наличие еще одного нового фактора свертывания.

Вскоре за Квиком и Оуреном ряд исследователей заявил об открытии ими новых факторов. Последние 15 лет — это период лихорадочной погони за новыми факторами свертывания. Каждый исследователь пытался показать отличие открытого им фактора от других и давал своему фактору новое наименование. В силу этого в настоящее время в литературе имеется обилие разных терминов, обозначающих одно и то же вещество. Создалась невероятная путаница. Для унифицирования терминологии в 1954 г. в Базеле был созван Международный конгресс. Был создан комитет по выработке единой номенклатуры под председательством Райта. Однако в 1956 г. на конгрессе в Бостоне вновь возник вопрос о стандартизации наименований факторов. На этот раз было принято решение заменить названия факторов латинскими буквами. Однако все эти мероприятия не привели к стандартизации номенклатуры факторов свертывания. Приводимая Павлоским (A. Pavlosky, 1956) номенклатура Марбета и Винтерштейна едва ли решает вопрос.

Широко принятая система обозначения факторов порядковыми римскими цифрами на данном этапе развития учения о свертывании крови нам кажется наиболее приемлемой. В дальнейшем изложении мы будем придерживаться в основном этой терминологии.

Одновременно будут приведены наиболее распространенные синонимы. В конце данного раздела мы приводим таблицу синонимов. При изложении работ употребляемый автором термин мы будем заменять римским обозначением фактора и лишь изредка, в зависимости от характера работы, прибегать к терминологии автора.

ФАКТОР V¹

В 1943 г. Квик, работая с оксалатной плазмой, обратил внимание на то, что однофазное протромбиновое время прогрессивно удлиняется, если оксалатную плазму хранить в рефрижираторе. Добавление нормальной плазмы к такой плазме приводило к нормализации однофазного протромбинового времени. При объяснении этого несколько необычного явления Квик в первую очередь исключил возможность предположения о разрушении протромбина в исследуемой плазме. Этого он добился добавлением такого незначительного количества плазмы, которое не могло возместить недостачу протромбина, если бы он в какой-то мере был разрушен. Квик сделал следующий шаг и высказал предположение о наличии в свежей плазме специального фактора свертывания — «лабильного фактора», разрушающегося при хранении. Отсюда становилось понятным прогрессивное удлинение протромбинового времени — постепенное разрушение «лабильного фактора» при неизменном протромбине. Поэтому достаточно было добавления небольшого количества свежей плазмы («лабильного фактора») для восстановления однофазного протромбинового времени до нормы.

В 1944 году Оурен, независимо от Квика, изучая свертывание крови больного геморрагией, указал на наличие специального фактора в плазме здорового человека, участвующего в превращении протромбина в тромбин. При определенной форме геморрагии именно отсутствие этого фактора обуславливает потерю или снижение способности крови свертываться. Открытый фактор Оурен назвал «Фактор V».

Вскоре об открытии нового фактора заявили Фагтл и Ханс (1946). Этот фактор обуславливал ускорение процесса свертывания крови и поэтому был назван акцелератором протромбина.

В 1947 году Уэр, Гюест, Сигерс (A. Ware, M. Guest, W. Seegers) представили специальное исследование о наличии в плазме еще одного фактора, ускоряющего активизацию протромбина. Имми была проведена очистка этого фактора и уста-

¹ Обозначение новых факторов начинается с римской цифры V потому, что общепризнанными факторами считаются следующие: фибриноген — фактор I, протромбин — фактор II, тромбопластин (тромбокиназа) — фактор III и кальций — фактор IV.

новлено, что он представляет собой глобулин. Ему было присвоено название акцелератора — глобулина¹.

В этом исследовании было показано, что частично очищенный протромбин медленно превращается в тромбин в присутствии оптимального количества кальция и тромбопластина. Скорость превращения в тромбин резко возрастает при добавлении даже небольших количеств акцелератора-глобулина.

Между количеством добавляемого акцелератора-глобулина и скоростью активизации протромбина существует прямая зависимость: по мере увеличения количества добавляемого акцелератора-глобулина скорость превращения протромбина в тромбин возрастает и достигает величины, наблюдаемой в активной плазме.

Вскоре Оурен, сравнивая свойства фактора V со свойствами «лабильного фактора» Квика, пришел к выводу об их полной идентичности.

Уэр, Гюест и Сигерс всячески стремились показать отличие их фактора от фактора Квика. Однако вскоре была установлена идентичность их фактора акцелератора-глобулина лабильному фактору Квика, а следовательно, и фактору V Оурепа.

Идентичность их фактора — акцелератора-протромбина — с фактором V признали также Фантл и Ханс.

Физиологическое значение фактора V. Не вызывает сомнения наличие в плазме акцелератора свертывания — фактора V. Не вызывает спора и то положение, что фактор V является компонентом процесса свертывания крови и участвует в превращении протромбина в тромбин.

Однако эта роль, по представлению одних, заключается в участии в процессе образования тромбопластина, (J. O'Brien, 1958), другие же (J. Collins, 1955) полагают, что фактор V является компонентом взаимодействия готового тромбопластина и протромбина или по крайней мере, кроме основной роли в образовании тромбопластина, играет дополнительную, но весьма существенную роль в фазе превращения протромбина в тромбин (J. Ferguson, Ch. Johnston, D. Howell, 1958).

Подробное изучение функции акцелератора-глобулина (Уэр, Гюест, Сигерс, 1947) показало, что кровоточивость, которая возникает при понижении концентрации протромбина ниже 10%, усиливается при одновременном снижении концентрации акцелератора-глобулина. Наличие же высокой концентрации акцелератора-глобулина до некоторой степени компенси-

¹ В настоящее время некоторые исследователи предпочитают употреблять термин «акцелератор-глобулин» (ускоритель - глобулин). Против названия «акцелератор-глобулин» (AK-глобулин) выдвигается справедливое возражение, что само название уже определяет каталитический характер его участия в реакции. Между тем этот вопрос до сих пор является спорным.

рует недостаток протромбина тем, что вызывает ускорение образования тромбина, а следовательно, и свертывания крови.

Этим же авторами позднее было показано, что акцелератора-глобулина существует два вида: один из них содержится в плазме, а другой — в сыворотке. Первый из них под воздействием тромбина превращается в сывороточный вид, который каталитически способствует образованию тромбина.

Функцию акцелератора-глобулина в механизме свертывания крови Мёрфи, Уэр и Сигерс (R. Murphy, A. Ware, W. Seegers, 1948) представляют в следующем виде. Тромбин образуется в ходе взаимодействия протромбина и тромбопластина. Образовавшийся при этом тромбин, действуя на акцелератор-глобулин плазмы, переводит его в акцелератор-глобулин сыворотки. Появившийся более активный акцелератор-глобулин сыворотки стимулирует процесс взаимодействия протромбина с тромбопластином с участием ионов кальция, чем способствует быстрому образованию тромбина. Таким образом, имеет место аутокатализ — тромбин как бы сам ускоряет свое образование через сывороточный акцелератор-глобулин. Они установили также, что ни один из акцелераторов-глобулинов не может заместить тромбопластина. Оказалось, что акцелератор-глобулин сыворотки намного активнее плазменного акцелератора-глобулина. Основанием для такого вывода было наблюдение, что процесс образования тромбина в сыворотке происходит гораздо интенсивнее, чем в плазме, хотя окончательный его выход одинаков.

Льюис и Уэр (M. Lewis, A. Ware, 1954) также стоят на точке зрения, что фактор V является кофактором и активизируется в процессе свертывания. Им показано, что в человеческой плазме содержится только один акцелератор превращения протромбина. Находится он в плазме в сравнительно инертной форме. Под влиянием появившейся первой порции тромбина он превращается в более активный сывороточный акцелератор-глобулин.

Отличие между активным сывороточным акцелератором-глобулином и неактивным плазменным акцелератором-глобулином было показано тем, что первый из них адсорбируется сульфатом бария, второй же, т. е. плазменный акцелератор-глобулин, им не адсорбируется.

Многие исследователи (B. Alexander, B. Goldstein, G. Landwehr, 1950), Квик, Оурен, Уэр, Сигерс, Каппелер (R. Kappeler, 1955), Джонстон и Дженсен (B. Johnston, H. Jensen, 1958) и другие сходятся в мнениях, что фактор V находится в крови в неактивном состоянии и физиологическое значение приобретает после активации. В силу этого Оурен (1951) назвал фактор V проакцелерином, а активный фактор — акцелерином. Однако, как считает Макферлан, все утверждения, что фактор V

является предшественником акцелерина, покоятся на косвенных данных и прямых доказательствах пока не представлено.

В отсутствии фактора V нормальный ход свертывания нарушается. Фактор V синтезируется в печени.

Свойства фактора V. Для выделения фактора V из крови предложен ряд методов (Оурен, 1948; Фантл и Ханс, 1948; Уэр и Сигерс, 1949; Льюис и Уэр, 1953; D. Surgenor, R. Pennell, S. Katz, M. Melin, F. Rothstein, 1958).

Макферлан наиболее простым считает следующий метод: путем центрифугирования удаляются все клеточные элементы крови, а протромбин адсорбируется BaSO_4 . 33-процентное насыщение $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ приводит к осаждению фибриногена, а доведение до 50-процентного насыщения извлекает фактор V. Осадок растворяют в 0,85-процентном растворе NaCl и диализуют до освобождения от $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Остаток может быть высушен путем лиофилизации, хотя при этом активность значительно снижается.

Уэр и Сигерс, применяя электрофорез, пришли к заключению, что, несмотря на исключительную тщательность приготовления препарата фактора V, он содержит 50% примесей.

Оурен показал, что препарат фактора V представляет собой белый аморфный, водорастворимый белковый материал. Он термолабилен. При хранении при температуре 0°C активность его снижается в течение первой недели на 50%. Повышение температуры ускоряет его инактивацию. Фильтрация через фильтр Зейтца приводит к значительному снижению его активности.

Фантл и Ханс (1948) установили, что фактор V осаждается с глобулиновой фракцией 75-процентным сульфатом аммония, разрушается при нагревании до 50° в течение 20 минут, печен из плазмы при хранении.

Для изучения сывороточного акцелератора-глобулина Мёрфи, Уэр, Сигерс (1948) сыворотку, полученную после центрифугирования крови, сохраняли при температуре 5°C , а затем подвергали исследованию через 15, 90, 180 и 300 минут с целью установления временной характеристики изменения активности акцелератора-глобулина. Оказалось, что активность сывороточного акцелератора-глобулина человека падает по мере хранения сыворотки. Через 300 минут сохраняется менее, чем $1/8$ первоначальной активности. При хранении же в условиях комнатной температуры активность акцелератора-глобулина теряется гораздо быстрее.

Можно считать установленным, что по своей химической природе фактор V представляет собой глобулин, он термолабилен—разрушается при нагревании в течение 20—30 минут при температуре $58-60^\circ$. Фактор быстро разрушается при хранении в водных растворах; в сухом виде активность сохраняется

дольше; через целлофановую мембрану не диализуется; осаж-
дается 33—50-процентным сульфатом аммония, 10-процент-
ным эфиром и др. Изменение реакции среды приводит к по-
тере активности фактора V. Активность фактора V сохра-
няется при оптимальной величине pH, равной 5—9.

По данным Сорморкена (H. Stormorken, 1957), фактор V
(акцелератор-глобулин плазмы) наиболее стоек при pH
5—7,0.

Еще в 1947 г. М. Менро и Ф. Менро (M. Munro, F. Munro, 1947)
показали, что плазма при pH 10,5 теряет способность сверты-
вания при добавлении кальция и эмульсии мозга. Это может
быть объяснено инактивацией фактора V, так как добавление
сыворотки или дикумариновой плазмы восстанавливает нор-
мальное свертывание.

Как принято считать, фактор V находится в плазме. Но, по-
мимо этого, он находится в связи с тромбоцитами. Это пред-
ставление возникло у Уэра, Фаей и Сигерса (1948), когда ока-
залось, что взвесь тромбоцитов и их экстракт обладают дейст-
вием, подобным фактору V. Фактор V, видимо, плотно связан
с тромбоцитами, так как многократное отмывание взвеси тром-
боцитов физиологическим раствором на их способность, по-
добную действию фактора V, не сказывается.

Что тромбоциты связаны с фактором V следует из опытов
Хиорт, Рапапорт и Оурен (1955), когда тромбоциты, взятые
у больного недостаточностью фактора V, не обладали актив-
ностью этого фактора и приобретали ее после опускания их
в нормальную плазму. Эту активность они не теряют даже после
многократного отмывания. Видимо, тромбоциты действительно
прочно адсорбируют фактор V.

По данным Грей, Шефер, Йенсен (E. Gray, E. Schaefer
H. Jensen, 1956), акцелераторный фактор, обнаруживаемый
в дефибринированной плазме, после обработки ее BaSO₄ уси-
ливает образование тромбопластина при инкубации сыворотки
с тромбоцитами.

Характер действия фактора V. О характере участия фак-
тора V в химических превращениях существуют два диаметр-
ально противоположных взгляда. Одними допускается ката-
литический характер его участия (H. Gluck, 1958), другие же
усматривают его вступление в прочную химическую связь.

Точка зрения о том, что имеет место прочное вступление
в химическую связь, была высказана Оуреном. В специальном
эксперименте им было показано, что степень превращения
протромбина в тромбин меняется в зависимости от количества
фактора V. Им же были представлены данные о поглощении
фактора V при образовании тромбина. Утилизацию фактора V
при образовании тромбина наблюдали Александер, Гольд-
штейн и Ландвер (1951), Дуглас и Биггс (A. Douglas, P. Biggs,
1953), Дуглас (1956).

Никола (1954) установил, что при резко выраженной недостаточности фактора V образование тромбина задерживается и является неполным.

Эту же точку зрения разделяют Льюис и Фергусон (J. Lewis, J. Ferguson, 1948), показавшие, что для образования тромбина необходимы четыре вещества: протромбин, акцелератор-глобулин сыворотки, тромбопластин и ионы кальция. Выход тромбина зависит от содержания этих веществ в смеси.

Ими установлено, что фактор V увеличивает как скорость образования тромбина, так и его количественный выход при заданном количестве протромбина, тромбопластина и кальция.

Накопленный в серии экспериментов материал служит автором основанием для утверждения, что тромбопластин, кальций, фактор V и протромбин реагируют вместе таким образом, что количество образовавшегося тромбина зависит от количества каждого из этих веществ в первоначальной смеси.

Квик и Стефанини (1950) также полагают, что указанные выше компоненты участвуют в образовании тромбина, однако ими берется под сомнение одновременность действия всех четырех компонентов. Они допускают возможность какого-то порядка включения этих компонентов в процесс. Было выявлено, что поглощение протромбина при низкой концентрации фактора V не полное, даже при избытке тромбопластина и при наличии оптимальной концентрации кальция. Авторы склоняются к стехиометрическому характеру действия фактора V.

Недостаточный расход протромбина при пониженной концентрации фактора V наблюдал еще в 1943 г. Квик.

По наблюдениям Квика и Стефанини, протромбиновое время свежей плазмы не укорачивается при добавлении кроличьей плазмы, обработанной трикальцийфосфатом, хотя при такой обработке количество фактора V увеличивается в десять раз. Отсюда авторы делают вывод, что фактор V не действует как катализатор.

На наличие прямо пропорционального или параллельного отношения между протромбином и фактором V указывают Стефанини и Гросби (M. Stefanini, W. Crosby, 1950). Изучение показало, что при свертывании крови здоровых людей используется около 85% фактора V. У лиц же с нарушением процесса свертывания количество использованного фактора V меньше, причем процент используемого во время свертывания фактора V пропорционален проценту поглощенного протромбина.

В сыворотке здоровых людей после окончания процесса свертывания остается лишь небольшой процент фактора V и протромбина.

В случае патологического нарушения процесса тромбообразования (гемофилия, тромбоцитопеническая пурпура) в сыворотке содержится высокий процент фактора V и протромбина. Этими данными авторы дополняют наблюдения Квика и Сте-

фанини о количественных отношениях между фактором V и протромбином при активации последнего. В итоге авторы приходят к утверждению о стехиометрическом участии фактора V в химических превращениях.

Нюй точки зрения держится Сигерс (1949). Он полагает, что фактор V является необязательным компонентом свертывания крови.

Пользуясь очищенным препаратом протромбина, им было показано, что в 25-процентном растворе цитрата натрия, т. е. в условиях исключения фактора V и тромбина, происходит спонтанное превращение протромбина в тромбин.

В этих условиях активизация протромбина в течение первых пяти часов происходит медленно. После этого срока образование тромбина ускоряется и в течение дня достигает своего максимума. Выход тромбина составляет всего 67% того потенциального тромбина, который может быть получен из протромбина при пользовании кальцем, тромбопластином и акцелератором-глобулином.

Однако современные методы получения протромбина едва ли гарантируют полную очистку протромбина от фактора V и тромбопластина, следы которых могли повлиять на исход опытов. Имеются данные (S. Ferguson, 1958) о наличии специфического антагониста фактора V — антиакцелерина в периферической крови.

Видовая специфичность содержания фактора V. Согласно данным Мёрфи и Сигерса (1948), в животном мире наблюдается видовая специфичность концентрации фактора V в плазме. У человека в 1 мл плазмы содержится 12—17 единиц, у морских свинок—30—40, у крупного рогатого скота—150, у кошки—130—170, у собак—150—200, у кроликов—150—300. Причем у человека и собаки фактор V более лабилен, чем у других. Имеются данные, что уровень фактора V в крови у лошадей и сумчатых животных выше, чем у человека (W. Bell, S. Tomlin, 1955; P. Fantl, H. Ward, 1957).

По данным Сорморкена (1957), если содержание фактора V у человека принять за 100, то в плазме лошади оно составит 300, в плазме быка—500, а в плазме кролика—900.

Фактор VI. Поиски добавочных факторов свертывания привели Оурена к заключению, что в смеси очищенного протромбина, тромбопластина, хлористого кальция и фактора V содержится еще один новый компонент. Этот новый фактор был Оуреном назван фактором VI.

Джекокс и Бейс (R. Jасох, R. Baуs) в 1949 г. заявили об открытии ими нового фактора VI превращения протромбина.

Этот фактор, названный ими «фактором превращения протромбина», по их мнению, является специфическим веществом, действующим на протромбин.

В пользу наличия фактора VI и его антагониста привел данные Кингслей (C. Kingsley, 1954). Однако многими установлено, что свойства, характеризующие фактор V, полностью совпадают с характеристикой фактора VI и поэтому оба фактора идентичны. Эта точка зрения разделяется большинством.

ТРОМБОТРОПИН¹

В 1948 г. Б. А. Кудряшов опубликовал сообщение об открытии им нового фактора свертывания крови. Опыты ставились с перфузионной жидкостью изолированной печени крысы.

Известно, что при смешивании равных объемов оксалатной плазмы крысы, стандартного препарата тромбопластина и стандартного раствора CaCl_2 свертывание наступает через 13—14 секунд. При замене оксалатной плазмы крысы оксалатной плазмой человека сгусток образуется за 32 секунды.

При замене стандартного препарата тромбопластина перфузионной жидкостью время свертывания не укорачивается, а, наоборот, наблюдается даже некоторое его удлинение. Если же к раствору добавляется заранее приготовленная смесь тромбопластина и перфузионной жидкости в соотношении 1 : 1, то наблюдается резкое ускорение свертывания крови. В этих условиях свертывание крысиной плазмы наступает через 8—9 секунд, а человеческой плазмы — через 11—12 секунд.

Эти эксперименты послужили основанием для утверждения, что в пропущенной через печень жидкости Рингера имеется вещество, активизирующее тромбопластин. Это вещество было обнаружено как в плазме крови крыс, так и человека, и ему присвоено название тромботропин.

Физиологическое значение тромботропина. Новый фактор оказался неизменным участником образования активного тромбопластина. По мнению авторов, из тромбоцитов и из тканей освобождается тромбокиназа (Б. А. Кудряшов и Т. М. Калишевская, 1954), которая активизируется тромботропином. Г. В. Андреев (1948, 1951, 1956) считает, что тромботропин — специальный активатор тканевой и кровяной тромбокиназы. Более того, автор полагает, что в растворах, очищенных от протромбина, «из протромбина может образоваться тромбин или подобное ему вещество, превращающее фибриноген в фибрин».

В связи с обнаружением тромботропина как обязательной составной части системы свертывания крови авторы предложили начальную фазу свертывания дополнить следующим образом:

Протромбокиназа + тромботропин → тромбокиназа.

Протромбин + тромбокиназа + кальций → тромбин.

¹ Б. А. Кудряшов пришел к заключению, что тромботропин идентичен предшественнику фактора VII — проконвертину.

Установлено (Б. А. Кудряшов, Н. Д. Улитина, 1954) наличие определенной зависимости между тромбопластической активностью крови, концентрацией тромботропина и полноценностью источника кровяной тромбокиназы — кровяных пластинок.

Е. М. Лейкина (1957) полагает, что гепарин и тромботропин находятся в антагонистических отношениях. Тромботропин, находящийся в плазме в активном состоянии, совместно с кальцием препятствуют гепарину проявлять свое действие.

Синтез тромботропина в организме. Образование тромботропина происходит в печени с участием витамина К. Показана определенная зависимость между наличием в организме витамина К и концентрацией тромботропина в крови. Это следует из наблюдений над животными с явлениями экспериментального авитаминоза К. У таких животных наступает гипотромбинемия при одновременном снижении и количества тромботропина. Однако прямого параллелизма между степенью снижения концентрации протромбина и тромботропина не обнаружено. Добавление к пищевому рациону животных витамина К приводит к восстановлению нормального содержания протромбина и тромботропина.

Предполагается, что образование в организме протромбина и тромботропина происходит независимо друг от друга, хотя их синтез обусловлен наличием одного и того же вещества — витамина К.

Это находит подтверждение в опытах с введением крысам ингибиторов витамина К (салициловой кислоты или дикумарина). В этих случаях наступает резкое снижение концентрации тромботропина в крови с последующим возвратом к норме при даче животным витамина К.

Свойства тромботропина. Показано (Б. А. Кудряшов, Г. В. Андреев, 1954, 1957), что тромботропин — высокомолекулярное соединение, не диализуется через коллоидные мембраны, выпадает в осадок при действии специфических реактивов, осаждающих белок.

На основании данных, полученных электрофорезом на бумаге, Б. А. Кудряшов, Г. В. Андреев, Г. В. Кукушкина (1959) пришли к заключению, что тромботропин является α -глобулином. При нагревании до 55°C и выше в течение 10 минут тромботропин разрушается и его активность резко снижается, при температуре 70°C полностью разрушается.

Изучение тромботропина сыворотки лошади показало, что наибольшая активность тромботропина проявляется при рН 5,8—6,0.

В сыворотке тромботропин устойчив, и длительная инкубация при температуре 37°C не изменяет его активности. При нагревании же в течение часа при температуре 40°C его активность несколько снижается.

Видовая специфичность тромботропина. Исследованию видовой специфичности тромботропина посвящены работы Г. Г. Баззяна и Б. А. Кудряшова (1948), П. Д. Улитиной, Б. А. Кудряшова (1951), Б. А. Кудряшова и П. Д. Улитиной (1952), а также Б. А. Кудряшова, Л. И. Муравьевой и П. Д. Улитиной (1953).

Изучалась концентрация тромботропина в оксалатной крови крысы, собаки, кошки и человека и в цитратной крови лошади. Быяснено, что время свертывания крови у этих животных разное, в зависимости от концентрации тромботропина.

При дальнейшем развитии этих исследований было показано, что для активации протромбокиназы у разных животных требуется разное время. Это обстоятельство авторы объясняют видовой специфичностью протромбокиназы и тромботропина. Образовавшаяся же тромбокиназа видовой специфичности не имеет.

Изучение видовой специфичности компонентов системы свертывания крови приводит авторов к заключению, что видовой специфичностью обладает процесс превращения протромбокиназы в тромбокиназу тромботропином.

Во взаимодействии тромбокиназы, протромбина и кальция видовая специфичность ясно не выражена.

При реакции же тромбина и фибриногена видовой специфичности авторы не наблюдали.

Тромботропин и фактор V. Возникло мнение об идентичности тромботропина и фактора V. Б. А. Кудряшовым и Е. Е. Яскиной (1954) были предприняты исследования на белых крысах с целью сравнительного изучения свойств тромботропина и фактора V. Крысам внутримышечно вводился раствор дикумарина. До введения дикумарина, а затем и через каждые 24 часа после его введения определялось наличие тромботропина и акцелератора-глобулина в крови. Их концентрация до введения дикумарина была принята за 100%.

Через 24 часа после введения дикумарина тромботропин почти полностью исчезал из крови, а уровень акцелератора-глобулина оставался неизменным и не подвергался колебаниям в течение последующих 120 часов.

Через 48 часов после начала опыта концентрация тромботропина начинала медленно восстанавливаться и физиологического уровня достигала через 120 часов.

Эти наблюдения дают право авторам высказать предположение, что введение дикумарина крысам нарушает биосинтез тромботропина, не затрагивая процесса образования акцелератора-глобулина.

Следующим доводом в пользу отличия тромботропина и акцелератора-глобулина является то, что тромботропин адсорбируется $\text{Ca}_2(\text{PO}_4)_2$, между тем как концентрация акцелератора-глобулина при этих условиях остается неизменной.

Все это служит основанием для заключения, что «тромбо-тропин и акцелератор-глобулин являются разными компонентами плазмы, обладающими некоторыми общими физико-химическими свойствами».

ФАКТОР VI

Открытие Квиком, а затем и Оуреном фактора V, непременно участника превращения протромбина в тромбин, стимулировало поиски новых факторов свертывания крови.

Квик и Стефанини (1949) работали с тремя видами протромбина: а) выделенного из нормальной плазмы после ее хранения в стеклянном сосуде, б) приготовленного из нормальной плазмы после ее хранения в сосуде, покрытом силиконом, и в) приготовленного из свежей плазмы. Они отметили, что при добавлении к указанным видам протромбина тканевых экстрактов, кальция и кроличьей плазмы, адсорбированной $Al(OH)_3$, время свертывания смеси с содержанием протромбина, выделенного из плазмы после ее нахождения в стеклянном сосуде, намного короче других.

Эти наблюдения послужили основанием для заключения, что в свежей плазме содержится предшественник протромбина, который активируется при соприкосновении с поверхностью стекла. Данные Квика и Стефанини были в том же году подтверждены Александером и Ландвером (1949).

Накапливались факты о том, что в нормальной сыворотке имеется какой-то фактор, необходимый для перехода протромбина в тромбин. Оказалось, что если к дикумариновой плазме добавить нормальную сыворотку без содержания протромбина, то образование тромбина в такой плазме ускоряется (С. Owen, J. Bollman, 1948; С. Owen, J. Magath, J. Bollman, 1951). Что это не может быть связано с фактором V, следует из известных данных об его отсутствии в сыворотке и неизменном количестве в дикумариновой плазме.

Об открытии нового ускорителя процесса превращения протромбина в тромбин в 1949 г. сообщили де Вриз, Александер и Гольдстейн (A. De-Vries, B. Alexander, R. Goldstein, 1949). Им удалось выделить специальный фактор из сыворотки, ускоряющей превращение протромбина. Было показано, что этот фактор адсорбируется сульфатом бария из оксалатной сыворотки, чувствителен к сдвигу pH в щелочную сторону. Во многом этот фактор напоминает фактор V, хотя авторы подчеркивают и наличие отличительных особенностей. Этому фактору было присвоено название сывороточного ускорителя превращения протромбина (serum prothrombin conversion accelerator — SPCA).

Сравнительное изучение фактора V и сывороточного ускорителя превращения протромбина, предпринятое Александер, Гольдстейн и Ландвер (1950), выявило, что концентрация SPCA

в сыворотке человека выше, чем в бычьей сыворотке, а концентрация в собачьей сыворотке выше, чем в сыворотке человека. Концентрация же фактора V в бычьей сыворотке очень низка, а в сыворотке человека и собаки низка. Фактор SPCA, как указывают авторы, в сыворотке человека отличается стабильностью, между тем как фактор V крайне лабилен.

Очищенный SPCA относительно термостабилен, он сохраняется в течение 5 часов при 37°C , между тем как фактор V в этих условиях быстро разрушается.

Подчеркивая эти отличия, авторы выдвигают гипотезу, что фактор V представляет собой сложный химический комплекс не крайней мере двух факторов — плазменного акцелератора-глобулина и SPCA. В подтверждение этой гипотезы ими приводится наблюдение, согласно которому препарат фактора V после стояния и разрушения лабильного компонента становится неотличимым от фактора SPCA.

Оуреп (1951, 1952), работая с пропущенной через фильтр Зейтца бычьей плазмой, установил, что при добавлении к ней тканевого экстракта и кальция свертывание не наступает. Так как в такой плазме имеется протромбин и фактор V, надо было допустить, что отсутствие свертывания может быть обусловлено веществом, исчезающим из плазмы при пропускании через фильтр Зейтца. Если к смеси такой плазмы, тканевого экстракта и кальция добавить сыворотку, то быстро наступает свертывание. Из этих наблюдений Оуреном было сделано заключение, что в сыворотке содержится вещество, названное им «проконвертин», которое исчезает при пропускании через фильтры Зейтца. Проконвертин находится в сыворотке в неактивном состоянии и при свертывании переходит в активный «конвертин», присутствие которого необходимо для перехода протромбина в тромбин.

Образование конвертина происходит в результате взаимодействия тканевых экстрактов, кальция и проконвертина (P. Hjort, 1957).

Коллер, Лоллиже и Дукерт (F. Koller, A. Loeliger, F. Ducker, 1951, 1952), Дукерт, Лоллиже и Коллер (1951) также открыли новый фактор свертывания. По их мнению, этот фактор содержится как в сыворотке, так и в плазме и ускоряет образование тромбина, не оказывая влияния на его количество. Этот фактор весьма тесно связан с протромбином. Однако он может быть отделен от протромбина в процессе свертывания, так как при этом протромбин поглощается, а фактор остается почти неизменным. Он может быть отделен и путем адсорбции при помощи асбестового фильтра в связи с его свойством адсорбироваться значительно быстрее, чем протромбин. На основании этих наблюдений авторы полагают, что при превращении протромбина в тромбин активную роль играет новый фактор, названный ими фактором VII. В образовании тромбина, по их

мисию, участвуют фактор VII, фактор V, тромбопластин и кальций. Они предполагают, что для полного созревания фактора V необходимо наличие обнаруженного ими нового компонента свертывания — фактора VII.

В пользу наблюдений Коллера и других о наличии фактора VII представили данные Уолкер и Хантер (W. Walker, R. Hunter, 1954), Дженкинс (J. Jenkins, 1954), Дуглас (1955).

При сопоставлении свойств «сывороточного ускорителя превращения протромбина» (Александр и др.), проконвертина (Оурен) и фактора VII (Коллер) они оказались идентичными. Все эти исследователи наблюдали одно и то же вещество. Из названий, данных разными авторами, наиболее распространенным является фактор VII.

Мнение, что фактор VII находится в плазме в неактивном виде и при свертывании крови переходит в активное состояние, находит много сторонников. В пользу того, что в плазме имеется неактивный предшественник фактора VII, говорит сравнительная оценка активности плазмы и сыворотки. При добавлении одинаковых количеств плазмы и сыворотки однофазное протромбиновое время более значительно укорачивается там, куда добавлена сыворотка.

Если кровь была собрана в сосуд, покрытый силиконовой пленкой, то добавление сыворотки к такой крови на протромбиновом времени не сказывается, в отличие от сыворотки крови, собранной в стеклянном сосуде. Сыворотка бывает активной и в том случае, когда кровь предварительно встряхивается со стеклянными или кварцевыми шариками. Эти наблюдения делают убедительным мнение о наличии в плазме предшественника фактора VII.

Рапапорт, Лас и Оурен (S. Rapaport, K. Las, P. Owen, 1954), а также Квик и Хёсси (A. Quick, C. Hyssey, 1955) считают, что активатором является стеклянная поверхность, в результате соприкосновения с которой появляется активный фактор VII.

Оурен (1955) допускает, что в нормальной крови в обычных условиях жизни фактор VII связан с ингибитором и циркулирует в крови в неактивном виде. Поскольку активный фактор VII появляется в свежей плазме либо при хранении ее в стеклянной посуде, либо при встряхивании с кварцевым порошком, он полагает, что в этих условиях ингибитор адсорбируется на поверхности стекла и освобождается активный фактор VII.

Оурен ввел новые термины, назвав неактивный фактор VII — проконвертином, а активный — конвертином.

Рапапорт, Лас и Оурен (1955) считают, что при активации проконвертина положительно заряженный ингибитор адсорбируется отрицательно заряженным стеклом. Освободившийся проконвертин вступает во взаимодействие с тромбопластином и кальцием, в результате чего образуется конвертин.

Юргенсом (1955) разработана специальная методика определения активности ингибитора фактора VII в плазме и сыворотке. Ему удалось выделить и частично очистить этот ингибитор путем осаждения из плазмы или сыворотки 62—80 процентным раствором насыщенного сульфата аммония. Автор нашел, что ингибитор принадлежит к альбуминовой фракции, так как эта фракция обнаруживала высокую активность, между тем как глобулиновые были совершенно неактивны.

Выделенный ингибитор отличается от антитромбина плазмы и сыворотки. Последний разрушается при обработке эфиром, а ингибитор фактора VII, наоборот, под влиянием эфира активизируется. Он, как и фактор VII, термостабилен и выдерживает длительное хранение.

Физиологическое значение фактора VII. Фактор VII является обязательным компонентом свертывания крови. В его отсутствие свертывание крови не наступает. Зарегистрированы случаи тяжелых расстройств, иногда с смертельным исходом при врожденной недостаточности фактора VII (Оурен, 1953; J. Lewis, J. Fresch, J. Ferguson, 1953; Джекинне, 1954; V. Hule, J. Sabasky, O. Saxl, 1956; Юргенс, 1955; N. Hicks, 1955).

Предполагается (Бигс, Дуглас, Макферлан, 1953), что фактор VII является участником образования тромбопластина наряду с другими факторами. В последнее время наличие фактора VII для образования тромбопластина крови считается не обязательным. Между тем он является необходимым компонентом для образования тромбопластина тканей. При его отсутствии реакция между протромбином, тканевыми экстрактами и кальцием не протекает. При наличии же фактора VII образуется конечное вещество, по терминологии Оурена, — протромбиназа¹, переводящая протромбин в тромбин (F. Mann, M. Hurn, 1951; Оурен, 1951; P. Owren, S. Rapaport, P. Hjort, K. Las, 1954; Бигс, Дуглас, Макферлан, 1953; R. Hardisty, 1955; J. Flynn, R. Coon, 1953 и др.).

Другая точка зрения (B. Alexander, L. Meyers, R. Goldstein, V. Gurewich, 1954 и др.) сводится к тому, что фактор VII после активации действует непосредственно на протромбин и участвует в переводе его в тромбин.

Характеризуя фактор VII, Никола (1953, 1954) подчеркивает его высокую активность при ускорении превращения протромбина в тромбин и полагает, что он более активен, чем фактор V. Количественные изменения фактора VII сказываются на скорости образования тромбина.

На взаимосвязь фактора VII и протромбина указывают Ланс и Рока (H. Lasch, L. Roka, 1954), показавшие роль печени в синтезе фактора VII и превращении протромбина.

¹ Оурен предложил, в отличие от разных тромбопластинов, конечный продукт взаимодействия факторов, переводящий протромбин в тромбин назвать протромбиназой.

Один из них (Лаш, 1955) в дальнейшем представил данные о том, что механизм действия фактора VII заключается в инактивировании антитромбина. Выключение антитромбина создает благоприятное условие для перехода протромбина в тромбин.

Это было показано в опыте, когда после удаления сернокислым барием фактора VII было констатировано возрастание активности антитромбина.

Дальнейшее изучение роли фактора VII привело Александер, Мейер, Гольдштейн и Гуревич (1954) к установлению факта его повышенной концентрации в плазме беременных женщин. Это обстоятельство наряду с повышенной свертываемостью плазмы, а также венозным стазом может явиться причиной тромбоза беременности. Одной из причин повышенной кровоточивости поворожденных считается пониженная концентрация фактора VII (J. Passaro, 1955, H. Rupp, 1954), которая может быть восполнена введением витамина K.

Местом образования фактора VII считается печень. Для синтеза фактора VII необходимо наличие витамина K. Эти положения основаны на наблюдениях, когда недостаточности витамина K в организме или заболевания печени приводили к недостаточности фактора VII (Оурен, 1953; S. Witte, 1954 и др.).

По данным некоторых авторов (C. Naanen, 1956, D. Cowling, 1956), при заболеваниях печени (циррозы печени, гепатиты и др.) наступает более резко выраженная недостаточность фактора VII (проконвертина), чем других факторов. Определение содержания фактора VII (проконвертина) считается как один из наиболее чувствительных методов изучения функционального состояния печени.

Имеются данные (J. Poller, 1957), что фактор VII обладает специфической антигепариновой активностью.

Свойства фактора VII. Разработаны разные варианты метода получения фактора VII (Оурен, 1953; Левин и Фергусон, 1953; F. Duckert, F. Koller, M. Matter, 1953; E. Deutsch, W. Schindler, 1953).

Изучение его свойств показало, что фактор VII термостабилен, сохраняется в течение 5 часов при температуре 37°C, адсорбируется $Al(OH)_3$, $BaSO_4$, $Ca_3(PO_4)_2$. Чувствителен к щелочному pH, разрушаясь при pH 3,0.

Фактор VII — белок и обнаруживается в β -глобулиновой фракции.

ФАКТОР VIII

Имеется несколько синонимов фактора VIII, но наиболее распространенным в современной литературе является название «антигемофильческий глобулин».

Антигемофильческих глобулинов в настоящее время обнаружено несколько, но в данном случае имеется в виду антигемофильческий глобулин A.

Он был обнаружен в опытах с нормальной плазмой и плазмой больного гемофилией. Оказалось, что при взаимодействии тромбоцитов и плазмы больных гемофилией активный тромбопластин может образоваться лишь при добавлении плазмы здорового человека. Показано, что он отсутствует у больных классической гемофилией (K. Brinkhous, 1954; K. Brinkhous, J. Graham, 1954; R. Landell, R. Wagner, K. Brinkhous, 1955; M. Blambäck, 1958). При внутривенном введении антигемофилического глобулина больным гемофилией он быстро разрушается. Причина разрушения не выяснена.

Антигемофилический глобулин А был выделен из плазмы, обработанной $Al(OH)_3$. В такой плазме отсутствуют протромбин, фактор VII и фактор IX (Кристмасса). Оставшиеся в ней фактор V и антигемофилический глобулин отделяются фракционированием $(NH_4)_2SO_4$. Их отделение обусловлено осаждением при разном насыщении $(NH_4)_2SO_4$. Антигемофилический глобулин осаждается при 33-процентном насыщении, а фактор V — между 33 и 50-процентным насыщением.

Имеются разные варианты методик его получения (Стефанини, 1953; T. Spaet, B. Kinsell, 1953; E. Bidwell, 1955; L. Lorand, K. Laki, 1954; W. Pithey, 1956; S. Creveld, R. Hoorweg, G. Ottolander, H. Veder, 1956).

Физиологическое значение фактора VIII. Подавляющее большинство исследователей считает, что антигемофилический глобулин необходим для образования тромбопластина. При свертывании крови он полностью исчезает, поэтому он обнаруживается в плазме и отсутствует в сыворотке.

Некоторые исследователи (Джонсон, 1953; Джонсон, Сигерс, 1954, 1955; T. Spaet, E. Garner, 1955) считают, что антигемофилический глобулин содержится в крови у всех людей, но он связан с ингибитором. Эта связь у больных гемофилией весьма прочная.

Грехем, Лангделл, Моррисон, Бринкхоуз (J. Graham, R. Langdell, F. Morrison, K. Brinkhous, 1954) наблюдали проявление максимальной протромбиновой активности при наличии антигемофилического глобулина. Считается, что антигемофилический глобулин свое действие проявляет в присутствии тромбопластина тромбоцитов, а не тканей, поэтому для проявления его активности необходимо наличие тромбоцитов.

Грехем, Пиник, Бринкхоуз (J. Graham, G. Peniek, K. Brinkhous, 1954) в опытах с нормальной кровью показали, что антигемофилический глобулин почти полностью исчезает из крови и при ее свертывании и в сыворотке остаются лишь его следы. Им удалось установить определенный параллелизм между количеством образовавшегося протромбина и потребленного антигемофилического глобулина, что дает основание считать наличие взаимосвязи между этими двумя компонентами свертывания.

Экспериментально показано (C. Rizza, W. Walker, 1957), что нормальная плазма, дефибрированная препаратом тромбина, теряет свою антигемофилическую активность. Выяснено, что тромбин инактивирует антигемофилический глобулин.

Шиновара (G. Shinowara, 1951) высказал предположение об идентичности антигемофилического глобулина и лабильного компонента тромбопластина.

Имеются наблюдения, что антигистаминные препараты могут заменить антигемофилический глобулин в эксперименте (M. Murrey, S. Johnson, W. Seegers, 1954), а Эмменеггер и Люшер (H. Emmenegger, E. Lusche, 1954) наблюдали задержку свертывания под влиянием антигистаминных препаратов. Нур-Элдин и Уилкинсон (1957) как источник антигемофилического глобулина применяли слюну. Они наблюдали наступление ускорения свертывания крови после добавления к ней слюны.

Свойства фактора VIII. Термостабилен. При хранении активность быстро падает. В лимоннокислой среде более стабилен, чем в щавелевокислой среде. Несмотря на это, в лимоннокислой среде при температуре 37°C за 12 часов теряется 50% активности. Потеря активности при хранении, возможно, связана с наличием в крови инактиватора (Спет и Гарнер, 1955). Проходит через фильтр Зейтца и не адсорбируется сернистым барием и трехзамещенным фосфорнокислым кальцием.

Его содержание в крови кролика выше, чем человека (Wag-telle, 1956).

ФАКТОР IX

Распространенными являются также названия: фактор Кристмасса и «плазменный компонент тромбопластина».

В последнее время было предложено (P. Aggeler, S. White, M. Glendening, E. Page, T. Leake, G. Bates, 1952; Аджелер, Уайт, Спет, 1954; P. Aggeler, T. Spaet, B. Emery, 1954) заменить существующие названия этого фактора новым и назвать его «тромбопластический фактор плазмы B».

Открытие этого фактора было связано с наблюдением над больными с нарушением свертывания крови. У этих больных при наличии всех известных компонентов плазмы, включая антигемофилический глобулин, превращение протромбина в тромбин было нарушено.

По имеющимся в литературе данным до 20% случаев гемофилии связано с недостаточностью плазменного компонента тромбопластина (J. Soulier, M. Larrien, 1953; J. Graham, R. Brinkhous, 1953; P. Fantl, R. Sawers, 1954; P. Frick, 1954; M. Pothou, 1954; P. Розенталь, 1954). Этот компонент отсутствует у страдающих болезнью Кристмасса.

Плазменный компонент тромбопластина выделен в чистом виде (Уайт, Эджлер и Гленденнинг, 1953; A. Camera, 1953; C. Spurling, P. King, 1954).

По данным Нур-Элдина и Уилкинсона (1957) нарушение свертывания крови при гемофилии и болезни Кристмасса обусловлено не только недостаточностью антигемофилического глобулина и фактора Кристмасса, но и новым, еще не описанным фактором. Новый фактор (stuart factor) подобен фактору Кристмасса и необходим для образования тромбопластина (С. Hougie, E. Barrow, J. Graham, 1958).

Основной принцип определения фактора IX заключается в том, что в сыворотке, инкубированной при 37° С в течение 24 часов, сохраняется два фактора — фактор VII и фактор IX. Изменением реакции в кислую сторону можно вызвать разрушение фактора VII с сохранением фактора IX, так как он, в отличие от фактора VII, весьма стоек к изменениям pH в кислую сторону.

Физиологическое значение фактора IX. Имеются все основания предполагать, что фактор IX участвует в образовании тромбопластина (M. Verstraete, S. Vandenbroucke, 1955; P. Chevaller, A. Fierer, M. Samama, 1956). Характер его участия в реакции пока не ясен, но то обстоятельство, что он обнаруживается не только в плазме, но и в сыворотке, говорит за то, что фактор IX при свертывании крови не разрушается. Имеются данные (Бергзагель и Биггс, 1955; Бергзагель, 1955), что фактор IX в плазме не связан с кальцием. Только в начальной стадии свертывания он вступает в соединение с кальцием и образует активный комплекс фактор IX и кальций, участвующий в образовании тромбопластина. Действие фактора IX, видимо, заключается и в том (J. O'Brien, 1958), что он нейтрализует угнетающее влияние гепарина на тромбопластинообразование.

Свойства фактора IX. Термостабилен. Не разрушается при хранении как свежей, так и консервированной крови. Показано (Nour-Eldin, J. Wilkinson, 1958), что хранение плазмы при 4° С в течение 5 дней не сопровождается разрушением фактора Кристмасса. Такая плазма становится более эффективной при лечении болезни Кристмасса. Содержится в сыворотке. Не фильтруется через фильтр Зейтца. Осаждается при 33—50-процентном насыщении $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Адсорбируется $\text{Al}(\text{OH})_3$, BaSO_4 и др. Как показали Аджелер, Спет и Эмери (1954) фактор IX относится к β_2 -глобулинам.

В нормальной плазме его содержится до 1 мг на 100 мл. Содержание фактора IX в крови уменьшается при недостаточности витамина K (R. Naeye, 1956), а также при лечении антикоагулянтами дикумариновой группы (H. Sise, D. Kimball, D. Adamis, 1955; Наёе, 1956; Джонсон и Сигерс, 1956).

Представлены данные (J. Lewis, P. Didisheim, 1956) об образовании в крови у кроликов антител к человеческим факторам IX и VII. В составе фактора IX обнаружены фосфолипиды (J. O'Brien, 1956).

ФАКТОР X

Этот фактор был обнаружен Коллером (1954, 1955) в исследованиях с сыворотками больных болезнью Кристмасса и больных, получающих антикоагулянты. Сопоставление этих двух сывороток выявило их отличие. Оказалось, что при смешении сыворотки крови больного болезнью Кристмасса и больного, получающего антикоагулянты, тромбопластинообразование и свертывание крови нормализуются. Подобный эффект возможен лишь в том случае, когда эти сыворотки содержат разные факторы.

В дальнейшем, когда Коллер выделил чистый фактор X, эти наблюдения подтвердились. Добавление этого фактора к сыворотке больного, получающего антикоагулянты, оказалось эффективным, между тем он не оказал влияния на сыворотку больных болезнью Кристмасса.

Открытие нового фактора Коллером, отличного от других, получило дальнейшее подтверждение (A. Fieher, H. Renault, A. Zemonuier, P. Funel, 1955; F. Beller, E. Memmen, 1955). Отмечается его пониженное содержание в крови новорожденных детей до 10-дневного возраста, а также в дикумариновой крови у лиц всех возрастов (F. Beller, E. Mammen, 1955).

Физиологическое значение фактора X. Фактор X принимает участие в образовании тромбопластина крови, для активности тромбопластина тканей его участие не требуется. Он, видимо, влияет на скорость протекания процесса образования тромбопластина (F. Duckert, P. Flückiger, F. Koller, 1954; Флюкигер, Дукерт и Коллер, 1954; W. Walter, R. Hunter, 1954; F. Duckert, P. Flückiger, M. Matter, F. Koller, 1955). Его концентрация понижена у лиц, получающих антикоагулянты и кумарин, а также в крови новорожденного и в крови пуповины.

Свойства фактора X. Как показал Коллер (1955), фактор X термолабилен, разрушается при хранении. Активность значительно снижается в присутствии лимоннокислого натрия. Витамин K повышает активность. Количество его уменьшается под влиянием антикоагулянтов типа дикумарина. Адсорбируется карбонатом натрия, трикальцийфосфатом и сернокислым барием.

ПРЕДШЕСТВЕННИК ПЛАЗМЕННОГО ТРОМБОПЛАСТИНА

(Plasma thromboplastin antecedent — P.T.A.)

Р. Розенталь (1954) наблюдал особый вид гемофилического состояния, отличного от классической гемофилии и от болезни Кристмасса. В том же году подобных больных наблюдал Фрик (P. Frick, 1954). Возник вопрос о новом факторе свертывания, отсутствие которого обуславливает возникновение подобного

тина геморрагии. По имеющимся данным (Фрик, 1954, М. Розенталь, 1954; Р. Розенталь, 1954), до 10% гемофилии относятся к этому типу заболеваний и обусловлены отсутствием предшественника плазменного тромбопластина.

Р. Розенталь (1955), а также Рамот, Анджелопулос и Зингер (B. Ramot, B. Angelopoulos, K. Singer, 1955) выделили этот фактор и изучили его свойства.

Физиологическое значение предшественника плазменного тромбопластина. Розенталь полагает, что предшественник плазменного тромбопластина принимает участие в образовании тромбопластина. Имеется мнение, что он является активатором фактора VIII. Участию фактора VIII и предшественника плазменного тромбопластина в образовании тромбопластина предшествует реакция между этими двумя факторами, в результате которой фактор VIII становится активным.

Свойства предшественника плазменного тромбопластина. Он относится к глобулинам. Осаждается 25—33-процентным сульфатом аммония. Устойчив при хранении при температуре 20—28° С, но совершенно инактивируется нагреванием при температуре 60° С в течение 20 минут. Содержится в плазме и в сыворотке. При хранении его концентрация не снижается, а, наоборот, даже повышается (Розенталь).

Имеется мнение (Белляр и Маммен, 1955) о его идентичности фактору X.

ТРОМБОПЛАСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ПЛАЗМЫ «Д».

Утверждение о наличии данного фактора покоится на наблюдении Аджелер, Уайт, Спет (1954) над больным с нарушением свертывания крови, обусловленного отсутствием нового фактора. Кровь, взятая у этого больного, вызвала нормализацию свертывания крови больного недостаточностью фактора Розенталя. По их данным, этот фактор термолабилен, устойчив при хранении. Он еще очень мало изучен, и его наличие в крови нельзя считать окончательно доказанным.

ФАКТОР ХАГЕМАНА

Отсутствие фактора Хагемана, видимо, обуславливает заболевание с нарушениями свертывания крови гемофилического типа без гемофилических симптомов.

Нарушение свертывания плазмы при болезни, которую Хагеман назвал «Haemophilia sine haemophilia» (гемофилия без гемофилии), нормализуется при добавлении плазмы, лишенной антигемофилического глобулина, плазменного ком-

нонента, тромбопластина, предшественника плазменного тромбопластина и тромбопластинового фактора плазмы Д.

Это заболевание поражает оба пола. Фактор Хагемана не разрушается при хранении и обнаруживается даже в старой сыворотке. Подвергается адсорбции сернокислым барием (O. Ratnoff, J. Colopy, 1955; P. Frick, P. Hagen, 1956; B. Ramot, K. Singer, P. Heller, H. Zimmerman, 1956).

В последних работах приводятся данные, показавшие, что фактор Хагемана и есть тот контактный фактор крови, который активируется при соприкосновении с поверхностью стекла, каолина и т. п. Процесс активации фактора Хагемана представляется следующим образом: этот фактор находится в крови в неактивном состоянии, что обусловлено наличием в плазме одного или нескольких ингибиторов, угнетающих его действие. Именно эти ингибиторы обеспечивают сохранение крови в жидком состоянии. При соприкосновении с поверхностью стекла или других веществ ингибиторы адсорбируются и тем самым освобождается активный фактор Хагемана. Появление его активной формы является началом свертывания крови. In vivo роль поверхности стекла играет повреждение эндотелия. Предполагается, что после активизации фактор Хагемана немедленно разрушается соответствующим ферментом и поэтому его концентрация в крови не повышается (O. Ratnoff, J. Rosenblum, 1958; J. Soulier, O. Wartelle, D. Ménaché, 1958).

Регуляция концентрации новых факторов свертывания. В литературе почти нет данных о влиянии нервной системы на концентрацию новых факторов свертывания в крови. Имеется лишь наблюдение (Е. Перлик и В. Калькоф, 1955), что при ваготонических состояниях концентрация факторов V и VII понижена. Изменением возбудимости вегетативной нервной системы объясняют Е. Перлик, П. Ратс и А. Бергман (E. Perlik, P. Rats, A. Bergmann, 1954) колебание содержания фактора V у хомяков при зимней спячке.

В отношении регуляции содержания тромботропина в крови известно, что введение пилокарпина (0,2 мг/кг) и раздражение блуждающих нервов не вызвали у крыс заметных изменений в содержании тромботропина (Н. В. Богоявленская, 1955).

Итак, начиная с 1943 г. открыты многие новые факторы свертывания крови. В настоящее время их насчитывается более 20. Наличие некоторых из них доказано бесспорно (факторы V, VII, VIII), другие требуют еще дополнительных доказательств. Многие авторы (J. Oeri, 1955; Дейтш, 1956; Павлоски, 1956; Макферлан, 1957; E. Vaz, 1957 и др.) попытались как-то систематизировать номенклатурную путаницу.

Мы приводим синонимы, что может облегчить читателю разобраться в существующей литературе (табл. 1).

Синонимы некоторых факторов свертывания крови

Т а б л и ц а 1

Фактор	Синоним	Автор
Фактор V	Акцелератор-глобулин плазмы — акцелератор-глобулин сыворотки	Оурен Уэр Гест, Сигерс
	Лабильный фактор	Квик
	Проакцелерин-акцелерин	Оурен
	Протромбиновый акцелератор	Фантл и Нанс
	Компонент «А» протромбина	Квик
	Кофактор тромбопластина	Гонорато
	Кофактор V	Оурен
	Фактор VI	Оурен
	Аутопротромбин	Сигерс
		Коллер, Логгер и Дукерт
Фактор VII	Проконвертин-конвертин	Оурен
	Котромбопластин	Мани
	Сывороточный ускоритель превращения протромбина (SPCA)	Александр де Вриз и Гольд- стейн
	Фактор превращения протромбина	Оурен
	Стабильный фактор	Стефанини
Фактор VIII	Антигемофилический глобулин	Коллер
	Антигемофилический глобулин А	Кон
	Антигемофилический фактор	Крамер
	Тромбопластический фактор плазмы	Бринкхоуз Ратноф
	Тромбопластический фактор плазмы А	Аджелер
	Тромбопластический компонент плазмы	Шиновара
	Тромбопластиноген	Квик
	Протромбокиназа	Фейсли
	Кофактор тромбоцитов	Джонсон
	Плазмакинин	Лаки
	Тромбодитализин	Бринкхоуз
	Тромбокатализин	Лангенхагер

Фактор IX

Фактор X
Тромботропин
Предшественник
плазменного
бл.пластина

Тромбопластический
фактор
Д и С
Фактор Хагем

Продолжение

Фактор	Синоним	Автор
Фактор IX	Фактор Кристмасса	Коллер Бигс и Микфер- лап
	Плазменный компонент тром- бопластина	Аджелер
	Антигемофилический глобу- лин В	Крамер
	Фактор плазмы «Х»	Шульман
	Тромбопластический фактор плазмы В	Аджелер
Фактор X	Синонимов не имеет	Коллер
Тромботропин	Синонимов не имеет	Кудряшов
Предшественник плазменного тром- бопластина		Розенталь
	Тромбопластический фактор плазмы С	Аджелер
Тромбопластический фактор плазмы Д и С	Синонимов не имеет	Аджелер
Фактор Хагемана	Синонимов не имеет	Ратноф





ГЛАВА IV

КАЛЬЦИЙ

Согласно классической теории свертывания крови, ионы кальция являются непрямым участником превращения протромбина в тромбин. Только в их присутствии может начаться и закончиться процесс свертывания крови.

Необходимость наличия ионов кальция для наступления свертывания, впервые отмеченная А. А. Шмидтом, получила дальнейшие обоснования в ряде работ. Так в 1890 г. Артус и Паже (M. Arthus, C. Pages), смешивая щавелевую соль с кровью, наблюдали потерю способности крови свертываться, добавление кальция восстанавливало эту способность. Утрату способности крови свертываться в этих условиях эксперимента они объясняли выпадением кальция в осадок.

Вскоре Пекелхаринг (C. Pekelharing, 1892, 1914) показал, что связывание ионов кальция происходит и при добавлении к крови цитрата натрия, когда свертывание крови также тормозится.

Хаммарстен (O. Hammarsten, 1896) также привел убедительные доказательства участия ионов кальция в свертывании крови.

В настоящее время можно считать общепризнанной роль кальция как необходимого компонента свертывания крови.

В этом отношении споров нет. Однако не ясно, на каких этапах вступает в реакцию кальций, с какими факторами взаимодействует, каков характер его участия в реакциях и т. д.

Совершенно бесспорным надо считать участие кальция в образовании активного тромбопластина. К этому вопросу мы еще вернемся в главе, посвященной тромбопластину. Добавим, что эта роль кальция признана и в работах Биггса, Дугласа и Макферлана (1953), Дейтша (1955), Фантла и Гейса (P. Fantl, R. Hayes, 1953). Здесь отметим только, что, по мнению Бергзагеля (1955), кальций вступает в реакцию на самых ранних этапах образования тромбопластина. Он полагает, что кальций вступает в химическую связь с фактором IX, в результате чего образуется активный комплекс кальций-фактор IX, реа-

гирующий с другими участниками тромбопластинообразования.

Кун, Стюарт и Флини (R. Coon, W. Stewart, I. Flynn, 1954), не оспаривая необходимости участия кальция в образовании тромбопластина, считают, что он участвует в реакции образования комплексного соединения тромбопластина и стабильного фактора.

Лэнхентен и Уэр (L. Lanchantin, A. Wamer, 1954) считают, что взаимодействие имеет место между тромбопластином и ионами кальция. Свою точку зрения они обосновывают тем, что раствор чистого тромбопластина и кальция при отсутствии добавочных факторов, выдержанный при температуре 37°, ускоряет свертывание крови.

Оурен (1953) полагает, что кальций участвует в активации проконвертина в конвертин.

Не вызывает споров и вопрос об участии кальция в процессе активации протромбина. Еще в 1896 г. об этом писал Хаммарстен, а 6 годами раньше Артус и Паже полагали, что ионы кальция принимают участие в формировании фибрина. Эта точка зрения имеет сторонников среди современных исследователей (Сигерс и Смит, 1942).

В подтверждение этой точки зрения Ратнов и Поттс (O. Ratnoff, A. Potts, 1954) в опытах с меченым кальцием показали, что ионы кальция ускоряют образование фибрина, но в прочную связь со сгустком фибрина не вступают.

Другая группа исследователей (Шмидт, Моравитц, Фергусон, 1953 и др.) придерживается противоположной точки зрения, считая, что кальций в формировании фибрина не участвует.

Наиболее спорным является вопрос о характере действия кальция. В течение длительного времени в физиологии прочно держалась точка зрения о каталитическом характере участия ионов кальция в химических превращениях при свертывании крови. Некоторые сторонники этой точки зрения (Сигерс и Макклаури, 1949 и др.) до последних лет защищают свои позиции.

Однако за последние годы накапливаются новые факты, не согласуемые с прочно установившимися взглядами.

Представлены новые исследования, поколебавшие твердо установившуюся теорию о каталитическом характере участия ионов кальция в свертывании крови. Взгляд о стехиометрическом характере участия ионов кальция приобретает все больше сторонников. Определенный прогресс в изучении роли ионов кальция наступил с применением амберлита для полного удаления кальция из крови.

Фенол-формальдегидная смола — амберлит УК-100 благодаря своим ионообменным свойствам может полностью удалить кальций из крови. Однако свертыванию мешали не удаляемые примеси, содержащиеся в амберлите. Метод очистки

амберлита, разработанный Стефанини (1948), дал возможность полностью освободиться от этих примесей.

Стефанини было установлено, что декальцинирование с помощью амберлита на содержание и активность протромбина, фибриногена и фактора V не влияет.

Было также замечено, что при оптимальном рекальцинировании обработанной крови ее время свертывания становилось короче, чем у нативной крови. Подобное ускорение свертывания наблюдается так же при рекальцинировании оксалатной и цитратной крови.

Квик (1947, 1950) в специальном эксперименте, добившись с помощью смолы амберлита полного декальцинирования крови, показал определенную зависимость между количеством добавляемого кальция и образовавшегося тромбина.

Создавая разные концентрации кальция в плазме, автор определял количество образовавшегося тромбина. При этом оказалось, что если концентрация кальция в плазме составляет 0,00015 моля или ниже этой величины, то лишь небольшая часть протромбина в течение часа превращается в тромбин при оптимальном содержании других факторов и при избытке тромбопластина. Почти весь протромбин переходит в тромбин только при условии, если минимальная концентрация кальция в плазме составляет 0,0012 моля. Оптимальной надо считать концентрацию кальция в 1,5 моля.

Для нормального протекания процесса свертывания требуется оптимальное содержание кальция (В. К. Подобанский, 1906; Б. И. Слобцов, 1911; Фаитл и Ханс, 1947; Квик, 1947, 1950; Стефанини, 1950).

Концентрация ионов кальция выше или ниже оптимума влечет за собой удлинение времени свертывания (Б. И. Слобцов, 1911; Джагас и Дунлоп, 1945; Стефанини и Квик, 1948; Boyles, Ferguson, Muenlke, 1951).

Аргументируя этими новыми данными, Квик считает, что кальций участвует в превращениях протромбина в тромбин не каталитически, а, вступая в прочную химическую связь, стехиометрически. Образование же тромбина из протромбинового комплекса, тромбопластина и кальция Квик считает процессом стехиометрическим, а не ферментативным.

Точка зрения о стехиометрическом характере участия кальция в свертывании крови находит поддержку со стороны Бергзагеля (1955), который считает, что на начальном этапе формирования тромбопластина кальций входит в молекулу фактора IX. Это утверждение базируется на том, что количество промежуточного продукта, образующегося при взаимодействии кальция и фактора IX в присутствии фактора VIII, зависит от исходного количества кальция.

Анализируя в этой связи действие оксалата и цитрата натрия, Квик с сотрудниками (Квик и Стефанини, 1948; С. Nussey,

А. Quick, M. Stefaniri, C. Consolatio, T. Sargent, 1950; и Стефанини 1950) поставили перед собой задачу критически рассмотреть механизм действия кальция при свертывании крови. Имми было изучено декальцинирующее действие оксалата натрия, антикоагулянтное действие цитрата натрия и влияние кальция на стойкость фактора V и протромбина.

В ходе опытов отчетливо выявилось очень медленное угнетающее действие оксалата натрия на свертывание крови. Между тем осаждение пониженого кальция растворимыми оксалатами является быстро протекающей реакцией. Резко отличная скорость протекания этих процессов приводит авторов к заключению, что угнетающее действие оксалата обусловлено не только осаждением кальция, но и декальцинированием фактора, необходимого для образования тромбина.

Что же касается действия цитрата натрия, то здесь обращает на себя внимание то обстоятельство, что та фракция протромбина, которая адсорбируется трикальцийфосфатом из оксалатной плазмы, не удаляется этим веществом из цитратной плазмы. Опираясь на этот факт, авторы полагают, что цитрат натрия препятствует ходу процесса свертывания крови путем образования соединений с одним или более факторами протромбинового комплекса. Это подтверждается также тем, что угнетающее действие свертывания цитрата натрия сказывается в таких концентрациях, при которых понижено кальций в плазме еще сохраняется. На основании указанных фактов можно допустить, что действие цитрата в первую очередь заключается в инактивации протромбина или отдельных его компонентов а не в декальцинировании.

Таким образом, механизм действия оксалата натрия отличается от механизма действия цитрата натрия, а, следовательно, оксалатная плазма коренным образом отличается от цитратной плазмы.

Далее было установлено, что в декальцинированной плазме лабильный фактор быстро уменьшается. Это явление может наступить только при наличии определенной взаимосвязи между кальцием и лабильным фактором. На самом деле, если концентрация цитрата натрия равна 0,01 моля, то происходит угнетение свертывания без значительного изменения концентрации ионов кальция и уменьшения лабильного фактора. Иная картина наблюдается при возрастании концентрации цитрата натрия до 0,02 моля, в этих условиях лабильный фактор исчезает быстро, примерно с такой же скоростью, как в оксалатной плазме. Влияние кальция на стойкость лабильного фактора служит основанием для допущения наличия комплекса «кальций-лабильный фактор».

В конечном итоге авторы приходят к выводу, что активное участие в свертывании крови принимает не понижено кальций

кальций, а находящийся в соединении с протромбиновым комплексом, т. е. связанный кальций.

Н. Н. Блохин (1928), вводя при помощи ионофореза в ткани ионы кальция, наблюдал резкое ускорение начала свертывания крови. Особенно резкое ускорение начала свертывания крови наблюдается при действии гальванического тока с раствором хлористого кальция на аноде.

Стефанини указывает, что кальций, хотя и является наиболее эффективным агентом в процессе свертывания крови, но его действие не специфично, так как подобным действием обладают стронций и магний.

На возможность замены при свертывании крови ионов кальция ионами магния, стронция и бария указывают также Сигерс (1947), Лэвлок, Портерфильд (J. Lovelock, B. Porterfield, 1952).

Эти наблюдения согласуются с данными Ратнова и Поттса (1954), установивших наступление свертывания при добавлении к смеси декальцинированной плазмы и тромбина ряда ионов. Однако наиболее эффективным при этом оказался кальций.

Ускоряющую свертывание роль кальция наблюдали Сен и Сен (S. C. Sen, S. Sen, 1955) в опытах с кроликами. Авторы изучали влияние внутривенного введения концентрированного раствора глюкозы на уровень сахара, на концентрацию общего и ионизированного кальция, на количество фибриногена, на протромбиновое время, время свертывания крови и на число тромбоцитов.

Оказалось, что после инъекции глюкозы одновременно с повышением уровня сахара в крови возрастает и концентрация общего и ионизированного кальция, достигающая наивысшей точки между 30 и 60 минутами после введения глюкозы. Вместе с этим укорачивалось и время свертывания крови. Авторы считают причиной ускорения свертывания крови возрастание концентрации ионизированного кальция.

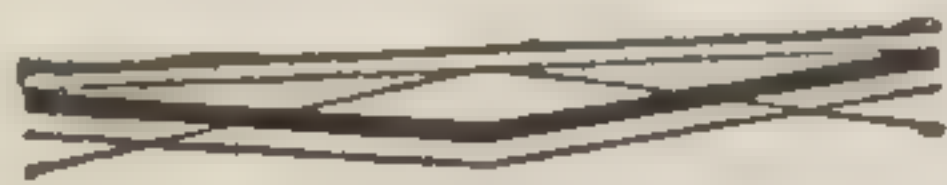
Некоторые исследователи рассматривают кальций, как нейтрализующий антитромбический фактор плазмы. Этим объясняется ускоряющее свертывание действие кальция. Этого взгляда придерживается М. А. Уколова, которая считает, что роль ионов кальция заключается в нейтрализации гепарина. По ее представлениям кальций вступает в соединение с гепарином, нейтрализует его и тем самым способствует наступлению свертывания. Взгляды М. А. Уколовой не согласуются с исследованиями Хёсси, который показал, что гепаринизация не влияет на концентрацию ионов кальция в плазме. Если бы ионы кальция образовывали химический комплекс с гепарином, то гепаринизация крови повлекла бы за собой понижение концентрации кальция.

Помимо значения ионов кальция в свертывании крови, по мнению Бунамо (G. Bounameaux, 1955), они способствуют при-

липанию пластинок к стенкам стеклянных сосудов. Ионы кальция, по мнению автора, располагаются на поверхности тромбоцитов.

В итоге надо считать совершенно бесспорным роль кальция как обязательного компонента процесса свертывания крови. Он участвует в образовании тромбопластина, принимает участие в превращении протромбина в тромбин и по крайней мере ускоряет переход фибриногена в фибрин. Что же касается спорных вопросов о его роли и характере действия, то их решение требует дальнейших исследований.

Регуляторное влияние нервной системы показано при инъекции адреналина (Э. Х. Портев и др., 1954), вызывающей увеличение концентрации кальция в крови. Такой же эффект наблюдается при кровопускании (А. Т. Стецюра, 1938; М. К. Девальд, 1950), что также объясняется влиянием симпатической нервной системы. Количество кальция подвержено изменениям при повреждении лобновисочной доли коры (Е. Н. Цвєрава и др., 1954).





ГЛАВА V

ТРОМБОПЛАСТИН

ТРОМБОПЛАСТИН КРОВИ

В последние годы проводится все больше и больше исследований, направленных на изучение тромбопластина — его природы, характера образования и роли в свертывании крови.

Мнение о том, что тромбопластин поступает в кровь из поврежденных тканей, нельзя считать обоснованным, так как кровь без примеси тканевой жидкости свертывается с нормальной скоростью. Поэтому надо считать, что сама кровь имеет свой собственный тромбопластин. Где же он находится? Этот вопрос возникает потому, что плазма, помещенная в стеклянный сосуд, свертывается так же совершенно, как и кровь. Вместе с тем клетки крови, взятые в отдельности, также обладают тромбопластической активностью.

Источники и природа тромбопластина крови. Еще на заре формирования ферментативной теории свертывания крови создатель этой теории Александр Александрович Шмидт (1862) выдвинул положение о наличии специальных зимопластических веществ, переводящих протромбин в тромбин. В дальнейшем Моравитц (1904, 1925) предложил назвать это вещество *т р о м б о к и н а з о й*, имеющей ферментативный характер.

В последующем это вещество было локализовано в тромбоцитах. Еще в 1913 г. Бортед и Деланже (J. Bordet, L. Delange), работая с кровью птиц, заметили, что если удалить из нее пластинки, то свертывание тормозится. Эти эксперименты, а также другие многочисленные наблюдения довольно прочно утвердили за тромбоцитами функцию снабжения крови тромбопластином. Однако этот взгляд встретился с некоторыми противоречиями. Одним из них было то обстоятельство, что между количеством тромбоцитов в крови и временем ее свертывания нет параллелизма. Более того, количество тромбоцитов может резко возрасти при неизменной скорости свертывания (стр. 306). Подобные наблюдения привели к мысли о возможности наличия двух компонентов тромбопластина: одного — находящегося

в тромбоцитах.
ствия которых
Брюкхед (1904)
на из тромбоцитов
Норманн (1904)
клеточных элементов
форминные элементы
вание плазмы
быть представлено
циты, эритроциты
цитов, эритроциты
разница. Она за
тивного фермента
и эритроцитов и
на плазму и тром
действия образ
вию энзима.

Доказательство
эритроцитах пр
товленная им ч
эритроцитов, 30
рил способност
нее липонидных
установил нали
станции, подоб
тору. Одноврем
достигается пр
рованные, так
нительно низк
растворе гипе
тора, который
чем тромбопла
тормозного де
высоких кони
эритроцитах го
Ниселаровско
1954), Маккей
R. Hardaway,
последних дв
эритроцитов и
De Вриз,
tenborg, E. V
тромбопласти
Предполо
обладает гемо
и Штрёдер (V
бин, очищен
тромбопласти

в тромбоцитах, а другого — в плазме, в результате взаимодействия которых образуется активный тромбопластин крови.

Бринкхоуз (1947) считает, что освобождение тромбопластина из тромбоцитов происходит под влиянием факторов плазмы.

Помимо тромбоцитов, тромбопластин содержится и в других клеточных элементах крови. Как показал Голлуб (1955), все форменные элементы обладают свойством, ускоряющим свертывание плазмы. По своей ускоряющей активности они могут быть представлены в следующем порядке: лейкоциты, тромбоциты, эритроциты. Однако между активным веществом лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов имеется существенная разница. Она заключается в том, что под влиянием высокоактивного фермента тромбопластиназы активность лейкоцитов и эритроцитов исчезает. Между тем этот фермент не действует на плазму и тромбоциты, взятые отдельно. После же их взаимодействия образовавшийся тромбопластин неустойчив к действию энзима.

Доказательства в пользу содержания тромбопластина в эритроцитах представил Леопольд (R. Leopold, 1955). Подготовленная им чистая суспензия содержала в 1 мм^3 7—9 млн. эритроцитов, 300 тромбоцитов и 200 лейкоцитов. Автор проверил способность суспензии и эритроцитов и полученных из нее липондных экстрактов к образованию тромбопластина и установил наличие в эритроцитах тромбопластической субстанции, подобной по своему действию тромбоцитарному фактору. Одновременно было показано, что наибольшая активность достигается при разведении от 1 : 15 до 1 : 25. Как концентрированные, так и более разведенные растворы обладают сравнительно низкой активностью. Это объясняется наличием в растворе гипотетического тормозного вещества — ингибитора, который при разведении теряет свою активность быстрее, чем тромбопластический фактор. Им допускается возможность тормозного действия тромбопластической субстанции при высоких концентрациях. В пользу наличия тромбопластина в эритроцитах говорят работы Георгатсос, Гуссей и Квинка (1955), Пневларовского и Панасевича (S. Niewlarowski, J. Panasewicz, 1954), Маккей, Хэрдеуей, Уэл, Эдельштейн и Тэртон (D. McKay, 1954), Маккей, Хэрдеуей, Уэл, Эдельштейн и Тэртон (D. McKay, R. Hardaway, S. Wahle, R. Edelstein, D. Tartok, 1955). Авторы последних двух работ отметили значимость тромбопластина эритроцитов в гемолитической реакции на переливание крови. Де Вриз, Кеттенбург, ван дер Пол (S. Der Vries, H. Kettenborg, E. Van der Pol, 1955) получили липондный компонент тромбопластина из эритроцитов.

Предположение о том, что тромбопластической активностью обладает гемоглобин, было отвергнуто исследованиями Кюнцер и Штрёдер (W. Künzer, Ströder, 1957). Оказалось, что гемоглобин, очищенный путем адсорбции на гидроксид алюминия, тромбопластическим действием не обладает.

De Вриз, Кеттенбург, ван дер Пол (1955) выделили из эритроцитов специальный фактор, действующий подобно фактору III тромбоцитов.

Несмотря на сходность тромбопластинообразовательной функции этих факторов, вещество эритроцитов от фактора III тромбоцитов отличается тем, что экстрагируемый из него липоид не нейтрализует гепарин.

Взгляд на наличие тромбопластина в плазме большинством исследователей в свое время не был поддержан. Однако Квик высказал соображения в пользу взгляда, допускающего наличие тромбопластина в плазме. Вместе с тем он считает, что в плазме крови находится неактивный тромбопластиноген, который под влиянием особого фактора, освобождающегося при лизисе тромбоцитов, переходит в активный тромбопластин.

Этот взгляд нашел дальнейшее подтверждение в исследованиях Гартман, Конлей и Лэлли (R. Hartmann, C. Conley, J. Lalleu, 1949). Экспериментальная работа авторов была проведена с бестромбоцитной плазмой. Такая плазма, как правило, спонтанно не свертывается в пробирках, обработанных силиконом и, наоборот, сравнительно быстро свертывается в стеклянной пробирке, не обработанной силиконом.

Опираясь на это наблюдение, авторы утверждают, что в самой плазме содержится какой-то специфический белок в виде неактивного тромбопластина, который активизируется при соприкосновении со стеклянной поверхностью и превращается в активный тромбопластин. Образовавшийся активный фактор обуславливает свертывание плазмы в необработанной силиконом стеклянной пробирке.

Однако эти опыты могут вызвать возражение, так как не исключена возможность, что выпадение нитей фибрина обусловлено разрушением остатка тромбоцитов, ибо нет уверенности в их полном удалении из плазмы.

Б. А. Кудряков полагает, что в тромбоцитах и в клеточном соке тканей содержится протромбокиназа, которая активируется находящимся в плазме тромботропином. Образовавшаяся активная тромбокиназа в присутствии ионов кальция переводит протромбин в тромбин.

Рапапорт, Аас и Оурен (1955) считают, что активация тромбопластина в стеклянной посуде обусловлена адсорбцией ингибитора с положительным зарядом отрицательно заряженным стеклом.

На наличие тромбоцитоподобной субстанции сыворотки, способной замещать кровяные пластинки при свертывании крови, указывает О'Бриен (J. O'Brien, 1955), а также Грей, Шефер и Дженсен (E. Gray, E. Schaefer, H. Jensen, 1956). Первый довольно подробно изучил эту субстанцию, показав, что она термостабильна, сохраняется минимум 7 дней при тем-

пературе 4°C , не адсорбируется водной окисью алюминия, осаждается $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ между 25 и 30% насыщения. Ее изотермическая точка pH -8. Однако субстанция сыворотки существенным образом отличается от фактора тромбоцитов. В условиях опыта с дикумариновой плазмой имеется разница в действии тромбоцитов и сыворотки.

В отличие от субстанции сыворотки, плазменный тромбопластин термолабилен, полностью разрушается при высушивании осадка, теряет свою активность в солевом растворе. Активность исчезает в растворах при добавлении BaSO_4 , $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Осадок, выпадающий при добавлении эфира к раствору, содержащему плазменный тромбопластин, обладает тромбопластической активностью и содержит тирозин, холестерин, глицин, серин, глутаминовую кислоту, аланин, треонин, валин, лейцин (F. Nour-Eldin, J. Wilkinson, 1956).

Факторы образования тромбопластина. В последние годы начинает преобладать точка зрения на тромбопластин, как на образование комплексного характера. Согласно этим взглядам, разные виды тромбопластина взаимно связаны и дополняют друг друга, образуя единый комплекс. Образование же тромбопластина — процесс сложный, связанный с взаимодействием многих факторов.

Макферланом (1942) было высказано предположение о двух факторах образования тромбопластина: липондного вещества, поступающего из тромбоцитов, и лабильного фактора, находящегося в плазме.

В настоящее время значительное количество исследователей склоняется к тому, что имеется два компонента тромбопластина — **т е р м о с т а б и л ь н ы й** и **т е р м о л а б и л ь н ы й**.

Термостабильный компонент тромбопластина жирорастворим и состоит из кефалина, лецитина и других фосфолипидов. Этот компонент тромбопластина состоит из ультрамикроскопических частиц, осаждающихся при центрифугировании со скоростью 31 000 оборотов. В воде он образует эмульсии.

Другой же компонент тромбопластина термолабилен, в воде образует коллоидальные растворы или ультрамикроскопические взвеси.

Предполагалось, что оба компонента тромбопластина находятся в тромбоцитах, однако Фейсли (1945) представил данные, показывающие наличие термолабильного компонента тромбопластина в плазме.

Термостабильный же компонент тромбопластина, по его мнению, локализуется только в тромбоцитах.

Дело не ограничилось двумя компонентами тромбопластина. По мнению Фергусона, имеется третий компонент тромбопластина, который представляет собой протеолитический фермент плазмы — триптазу.

Фантл и Хейс (P. Fantl, R. Hayes, 1953) считают, что в нормальной плазме содержится растворимая предстадия тромбопластинового комплекса, который при соприкосновении со стеклом и при наличии ионов кальция активизируется, превращаясь в тромбопластин. Этот процесс они считают первым этапом в цепной реакции свертывания.

Более сложным этот процесс представили Биггс, Дуглас и Макферлап (1953). Они полагают, что для образования тромбопластина крови необходимо наличие следующих пяти факторов: тромбоцитов, антигемофилического глобулина, фактора Кристмасса, фактора V и фактора VII, а также CaCl_2 .

Усложнив таким образом процесс образования тромбопластина, авторы не представили полного доказательства необходимости всех этих факторов для формирования тромбопластина.

Дукерт, Флюкигер, Изеншмид (F. Duckert, P. Fluckiger, Isenschmid, 1954) считают, что для образования тромбопластина необходимо наличие еще большего количества факторов: антигемофилического глобулина, фактора V, факторов тромбоцитов, факторов VII и IX, а также кальция.

Авторами была сделана попытка показать, что наибольшее влияние на скорость образования тромбопластина оказывают факторы, находящиеся в сыворотке. Количественная же сторона образования тромбопластина определяется факторами, находящимися в тромбоцитах. Отсюда они пришли к выводу, что в тромбоцитах содержится предстадия тромбопластина крови, которая активизируется указанными выше факторами.

Коллер (1954) считает, что для образования тромбопластина крови требуется наличие следующих факторов: V, VII, VIII, IX, X, кальция и тромбоцитарного фактора.

В пользу участия факторов VII, IX и X в формировании тромбопластина говорят опыты (R. Hunter, W. Walker, 1957), в которых нарушение образования тромбопластина, вызванное инъекцией в вену неодикий-3-сульфизоникотината, обусловлено снижением активности факторов VII, IX и X.

По данным Льюиса и Дидисхейма (J. Lewis, P. Didisheim, 1957) процесс свертывания крови с дефицитом факторов V и VII протекает нормально при добавлении плазменного тромбопластина.

Еще об одном факторе образования тромбопластина сообщили Спет, Эджелер и Кинизелл (1954) и предложили назвать его «тромбопластический фактор плазмы Д».

Необходимость участия тромбоцитов в образовании тромбопластина никем не берется под сомнение.

Классической теорией свертывания крови начальным этапом было признано обязательное разрушение тромбоцитов. Полагалось, что при их разрушении из них освобождаются гранулы, обладающие тромбопластической активностью. В последнее время необходимость разрушения тромбоцитов для пуска в ход свер-

тывающейся системы берется под сомнение. Бунамо (1957) в специальном исследовании пришел к заключению, что для начала свертывания *in vitro* разрушение тромбоцитов не является обязательным, так как необходимый для этого фактор III адсорбирован на их поверхности. Однако в нормальной плазме тромбоциты разрушаются, что автором приписывается протромбину, который адсорбируется на тромбоцитах.

Отрицается участие фактора VII на ранней стадии образования тромбопластина (M. Verstraete, J. Vandenbroucke, 1956). Изучение образования тромбопластина в пупочном канатике и в первые часы и дни после рождения (A. McElfresh, J. Sparsteen, E. Akabane, 1956, W. Künzer, J. Ströder, 1957) выявило значение факторов VIII, IX и X в образовании тромбопластина и некоторый замедленный ход его формирования в первые дни и годы жизни ребенка.

На сложность образования тромбопластина и необходимость участия в этом процессе разных факторов указывают многие авторы (F. Mann, M. Hurn, 1953, 1955; Верстрате, 1953, 1954; F. Duckert, P. Flückiger, H. Isenschmid, M. Metter, Vogel-Meng, F. Koller, 1954; C. Spurling, P. King, 1954; H. Jensen, E. Gray, E. Schaefer, 1955; Дейтш, 1955; M. Hörder, G. Sokol, 1955 и др.).

На аутокаталитическое свойство тромбопластина при переходе протромбопластина в активную стадию указывает Милстон (J. Milstone, 1948). Это утверждение автора нельзя считать окончательно доказанным, так как им применялись неочищенные растворы тромбопластина, которые могли содержать примеси.

Иную концепцию выдвинул Б. А. Кудряшов. Он полагает, что при лизисе тромбоцитов из них освобождается не готовый тромбопластин (тромбокиназа), а неактивный протромбопластин (протромбокиназа). Активация этой предстадии тромбопластина происходит под влиянием особого фактора плазмы, открытого Б. А. Кудряшовым и названного им тромботропином.

Джонсон, Дейч, Сигерс (1954) полагают наличие в плазме двух факторов свертывания — антигемофилического глобулина и тромбопластина. Активация происходит тромбоцитами, кальцием, фактором V и др.

Несмотря на то, что почти достоверно известно участие факторов V, VIII, IX, фактора X, тромботропина, кальция, тромбоцитов, а возможно и предшественника плазменного тромбопластина, тромбопластического фактора, плазмы D и фактора VII в образовании тромбопластина, последовательность их включения или этапность их взаимодействия до сих пор еще не ясна.

Флинн и Кун (J. Flynn, R. Coon, 1953), Манн и Хёрн (F. Mann, M. Hurn, 1953, 1955), Бургс, Дуглас и Макферлан (1953), Хэрдистай и Пинниджер (R. Hardisty, J. Penniger, 1955) полагают, что тромбопластин, перед тем как вступить в реакцию с протромбином, образует соединения с факторами V и VII.

Хотя, по мнению ряда авторов, как мы уже указывали, фактор VII не является непременно участником образования тромбопластина крови.

На всех этапах этих реакций принимает участие кальций. Возможность поэтапного образования активного тромбопластина получила подтверждение и в других работах (P. Owren, S. Rapaport, S. Hjort, K. Aas, 1954; C. Vanacora, 1955; F. Nour-Eldin, J. Wilkinson, 1956; A. Seamen, P. Owren, 1956).

По мнению Маркса (R. Marx, 1955), помимо указанных факторов в формировании тромбопластина, принимает участие еще один какой-то неизвестный фактор.

На процесс образования тромбопластина тормозящим образом влияют SH группа (P. Pudlak, J. Sochman, E. Dejmlova, V. Pospisilova, 1957), гиалуронидаза (O. Ulutin, M. Karaca, 1957); ускоряет образование тромбопластина фибриноклаза — фермент поджелудочной железы, но лишь при очень высоких концентрациях. В обычных дозировках этот фермент замедляет свертывание, как предполагается, за счет растворения протромбина (S. Serrano, G. Borenous, 1955).

В 1955 г. Бергзагель показал, что начальная фаза формирования тромбопластина представляет собой реакцию между кальцием, фактором Кристмасса и антигемофилическим глобулином. В результате образуется кальциевый комплекс, который вступает во взаимодействие с тромбоцитами (О'Бриен, 1955). Коагуляционная активность пластинок при этом повышается (C. Hougie, 1955; Бергзагель и Гуджи, 1956), затем происходит агрегация и набухание, после чего из них выделяются мелкие гранулы, содержащие, как некоторые предполагают, тромбопластический фактор. Макферлан (1957) предполагает два варианта формирования тромбопластина:

1. Фактор Кристмасса + антигемофилический глобулин + кальций = промежуточный продукт I

Промежуточный продукт I + фактор V + кальций = промежуточный продукт II

Промежуточный продукт II + тромбоциты + кальций = промежуточный продукт III.

2. Фактор Кристмасса + антигемофилический глобулин + кальций = промежуточный продукт I

Промежуточный продукт I + тромбоциты + кальций = промежуточный продукт II

Промежуточный продукт II + фактор V + кальций = промежуточный продукт III.

Предлагаемая Макферланом схема в основном находит поддержку со стороны Гуджи (1957), который считает, что на первом этапе в результате взаимодействия фактора VIII и сыворотки образуется промежуточный продукт I; на втором этапе взаимодействие продукта I и тромбоцитарного фактора III приводит к образованию промежуточного продукта II,

а на третьем этапе появляется кровяной тромбопластин как результат взаимодействия между промежуточным продуктом II и фактором V.

В последнее время в печати появились сообщения об участии в образовании тромбопластина новых факторов — фактора Проуера и фактора Стюарта.

Прав Макферлан, что предлагаемые схемы не являются догмой и можно себе представить и иную последовательность взаимодействия факторов образования тромбопластина.

Участие тромбопластина в превращении протромбина в тромбин¹. Предметом длительного спора является вопрос о характере участия тромбопластина в реакции превращения протромбина в тромбин. Не ясно до сих пор, в качестве чего участвует тромбопластин — в качестве фермента-катализатора или вступает в постоянную химическую связь. Обе точки зрения имеют своих последователей и сторонников. Уже первоначальное название «тромбокиназа» подчеркивало ферментативный характер его влияния. Однако ферментативный характер его действия был взят под сомнение и даже его название было заменено более нейтральным тромбопластином.

Еще в 1939 г. Мертц, Сигерс и Смит (E. Mertz, W. Seegers, H. Smith) привели доказательства тому, что тромбопластин активно входит в реакцию и по ходу превращения протромбина в тромбин поглощается. В специальном исследовании было показано, что образование тромбина из протромбина и тромбопластина следует закону пропорциональности. Это утверждение основывалось на том, что при добавлении к раствору очищенного тромбопластина, протромбина и ионов кальция происходило потребление тромбопластина.

Оказалось, что количество образовавшегося тромбина прямо пропорционально количеству добавленного тромбопластина. Эти наблюдения дали право авторам высказаться против той точки зрения, что тромбопластин является ферментом, превращающим протромбин в тромбин. Этому же взгляду придерживается Квик.

Однако некоторыми исследователями берется под сомнение вообще участие тромбопластина в образовании тромбина. Эту точку зрения довольно четко выразил Оурен (1947), считая, что в тканевых экстрактах всегда присутствует фактор V и вообще в превращении протромбина в тромбин решающую роль играет не тромбопластин, а открытый им фактор V.

После установления возможности превращения протромбина в тромбин без участия тромбопластина к взгляду Оурена склонился и Сигерс, отказавшись от своего первоначального мнения.

¹ Хотя многие работы по данной проблеме проведены с тканевыми тромбопластинами, нам казалось уместным изложить этот материал в настоящем разделе.

Сигерс и Уэр (1948) высказали мнение, что превращение протромбина в тромбин является процессом, протекающим по типу реакции равновесия, на ход которой действует много факторов.

При рассмотрении взглядов Оурена и Сигерса возникает вопрос о правомерности полного переноса результата эксперимента на процессы, протекающие в организме. Возможность превращения протромбина в тромбин без участия тромбопластина говорит в пользу наличия веществ, обладающих тромбопластической активностью, но не исключает действия тромбопластина на протромбин.

Несмотря на существенные возражения против ферментативного характера действия тромбопластина, все же большинство исследователей придерживается того мнения, что участие тромбопластина каталитическое, а не стехиометрическое. К этому имеются и достаточно веские доказательства: Чаргаффу (1948) удалось осадить тромбопластин из смеси, где произошел процесс образования тромбина. Макклаугри и Сигерс (R. McClaughry, W. Seegers, 1950) и Сигерс, Макклаугри и Фен (1950) показали, что под влиянием 25-процентного раствора лимоннокислого натрия протромбин переходит в тромбин в отсутствие тромбопластина. В пользу ферментативного характера действия тромбопластина говорит и то обстоятельство, что тромбопластин мозга действует при разведении 10^{-5} .

Тромбопластин и ингибиторы. Наличие веществ, тормозящих активность тромбопластина, было известно давно. В пользу этого говорили наблюдения Квика (1940), выявившего различную тромбопластическую активность свежей и обезвоженной ткани мозга. В дальнейшем была получена липоидная фракция из разных тканей, тормозящая активность тромбопластина (R. Overman, J. Wright, 1948; Tocantins, Carroll, 1949; Джонсон, Дейтч, Сигерс, 1954; Джонсон и Сигерс, 1954).

Эти и другие наблюдения (S. Gollub, F. Kaplan, D. Meranze, 1950) привели к предположению, что наряду с тромбопластином возможно существование его ингибитора — антитромбопластина.

Интерес к антитромбопластину усилился потому, что наряду с теорией, рассматривающей гемофилию как следствие недостаточности антигемофилического глобулина, возникло представление, стремящееся объяснить гемофилию первичным избытком антитромбопластина. В пользу этого говорят исследования Токантиуса (Tocantins, 1954), выявившие, что по мере разведения гемофилической крови ее время свертывания укорачивается. Возможно, что избыточное содержание антитромбопластина совпадает с недостаточностью некоторых факторов свертывания (P. Chevallier, A. Fiehrer, G. Bilski-Pasquier, A. Samama, 1955). Джонсон (1953), экстрагировав эфиром антитромбопластин, обнаружил, что в этом случае гемофилическая

плазма проявляет тромбопластическую активность, переводя протромбин в тромбин.

Увеличение антитромбопластина при некоторых формах нарушения свертывания крови описал Бомон (J. Beaumont, 1954). Наконец была сделана попытка сопоставления действия антитромбопластина и фосфолипидов соевых бобов (Рапапорт, Аас и Оурен, 1954).

Накопившийся за последние годы материал в отношении физиологической роли антитромбопластина как в нормальных условиях функционирования организма, так и при гемофилии или других нарушениях свертывания приобретает все более и более убедительный характер.

В настоящее время, помимо описанного ингибитора, допускается наличие еще двух новых антитромбопластинов. Один из них был описан в 1953 г. (G. Lanchantin, A. Ware).

Выделенный из сыворотки, он был способен инактивировать тканевый тромбопластин, но для проявления его антитромбопластического действия требовалось наличие кальция. Он термоллабилен и растворим в воде.

Другой же антитромбопластин (T. Spaet, E. Garner, 1955) свои ингибиторные свойства проявляет в отсутствии кальция.

Антитромбопластиновой активностью, помимо указанных ингибиторов, обладают ингибитор трипсина из соевых бобов (Макферлан, 1947), водорастворимое белковое вещество из мышц (J. Dreyfus, 1953), глютаминовая кислота (E. Hecht, 1951), гиалуронидаза (J. Djerassin, E. Klein, S. Farber, 1958 и др.).

В опытах над животными выявлено, что после предварительного введенных сублетальных доз тромбопластина быстрое введение его летальных концентраций хорошо переносится животными. Авторы объясняют это тем, что предварительная инъекция сублетальной дозы тромбопластина привела к образованию в организме животного специфических ингибиторов (N. Joossens, O. Walcher, 1957).

Что же касается отношения тромбопластина к другим ингибиторам, то, анализируя физиологическую роль тромбопластина и гепарина в свертывании крови, М. А. Уколова (1947) указывает на их антагонистическое действие в водных растворах, причем концентрированные растворы тромбопластина ускоряют, а разведенные замедляют свертывание.

На взаимосвязь тромбопластина и гепарина, но несколько иного характера обращает внимание Бернард (Bernard, 1948). Согласно его данным, тромбопластин образуется в процессе гематопоза и веществом, стимулирующим и регулирующим скорость и степень образования тромбопластина в костном мозгу, является гепарин. Есть мнение, что гепарин обладает антитромбопластическим свойством. Антитромбопластическое действие гепарина, согласно Биггс, Дуглас и Макферлан

(1953), заключается в его способности угнетать образование тромбопластина на его предстатии. Чаргафф (1945) предполагает, что антитромбопластическое действие гепарина заключается в разделении тромбопластина на белок и фосфатиды. Доказательства в пользу антитромбопластического характера действия гепарина приводят Макмиллан и Браун (1954). Между тем Никола и Альтион (P. Nicola, S. Altion, 1954) считают, что гепарин оказывает угнетающее действие на факторы свертывания. Тромбопластин же менее всего подвержен его действию.

Противоречия во взглядах исследователей о наличии, характере и значении взаимодействия между тромбопластином и гепарином сохраняются и в настоящее время.

ТРОМБОПЛАСТИН ТКАНЕЙ

Наличие в тканях веществ, активирующих свертывание, было показано еще А. А. Шмидтом. Этим веществам, как и ускорителю плазмы, присвоено название «тромбопластин». Между тем исследования последних лет показывают, что между тканевым тромбопластином и тромбопластином крови имеются существенные отличия. Большинство же исследований, направленных на изучение значения тромбопластина, проведено с тканевыми веществами в опытах *in vitro*. В силу этого обстоятельства чрезвычайно трудно строго разграничить данные о тромбопластине крови от данных о тканевом тромбопластине. Несмотря на это все же целесообразно рассмотреть их отдельно, хотя во многих случаях исследования тесно переплетаются.

Источники и природа тканевого тромбопластина. Почти все ткани содержат активаторы свертывания. Ими особенно богаты мозг и легочная ткань, из которых преимущественно и готовится тромбопластин.

Тромбопластин из тканей готовится обычно экстрагированием растертых с песком тканей физиологическим раствором.

Мозговая же ткань предварительно высушивается ацетоном, а затем экстрагируется физиологическим раствором.

Применяя этот способ, Квик (1940) получил сухой препарат тромбопластина из мозга кролика. Б. А. Кудряшов с сотрудниками (1941) разработали метод получения тромбопластина из мозга крысы, а В. Н. Туголуков (1953) получил активный сухой препарат из мозга трупа человека. Коен и Чаргафф (1940), Чаргафф (1945) путем фракционного высаливания получили активный препарат из легких быка.

Высокоактивный сухой препарат из легких был получен М. А. Уколовой (1948) и назван ею пульмином.

Для клинических наблюдений Д. П. Боровская и С. Д. Ровинская (1949) предложили взамен препаратов тромбопластина применять антирабическую вакцину.

Тромбопластин из
згуст, 1952), и
жидкости (Е.
впного тела
1950).
Получен
тизм, так
(А. Corley,
Некот. р
пользуются
женным сверт
кальция. Но д
компонент —
parous, 194
Однако, как
сей лецитин
с примесями.
готовленные
своей активн
говой ткани,
ленный из ло
нении мозгов
ядом, также
(Бигс и Ма
сказывается
ствие обяза
мозга (Рапа
ставляет пре
тканей, не
стоятельств
в опытах с р
и требует
в применен
Еще в 1
lane) показ
легкого. К
га. М. А.
парата пул
и свиньи.
невого тро
шов с сот
дин и Уил
кен (1957)
фичность
Капал
выявили
бопластин
тивность
6*

Тромбопластин выделен также из женского молока (М.А. Абегзауз, 1952), из плаценты (M. Macheboeuf, 1949), околоплодной жидкости (E. Szirman, 1956), водянистой влаги, влаги стекловидного тела (C. Saruppo, 1954) и из мочи (K. Von Kaulla, 1956).

Получен новый вид тромбопластина, названный гелеопластином, так как под его воздействием фибрин образует гель (A. Copley, 1955).

Некоторые исследователи в эксперименте очень широко пользуются змеиным ядом, который обладает сильно выраженным свертывающим действием на кровь в присутствии солей кальция. Но для проявления его активности требуется еще один компонент — липонд (Макферлан, 1941; H. Fullerton, G. Anastaroulos, 1949). С этой целью к плазме добавляется лецитин. Однако, как показал Пул (J. Pool, 1955), очищенный от примесей лецитин теряет активность. Вероятно, активность связана с примесями. Вообще надо отметить, что тромбопластины, приготовленные из разных тканей, отличаются друг от друга своей активностью. Тромбопластин, приготовленный из мозговой ткани, дает иные показания, чем тромбопластин, приготовленный из легких. Изменение времени свертывания при применении мозгового тромбопластина иное по сравнению со змеиным ядом, также обладающим тромбопластической активностью (Биггс и Макферлан, 1949). Более того, действие змеиного яда сказывается в отсутствии фактора VII, между тем его присутствие обязательно для проявления действия тромбопластина мозга (Рапапорт, Оурен, 1954; Дженкинс, 1954). Все это заставляет предполагать, что тромбопластины, добытые из разных тканей, не идентичны и имеют свою специфичность. Это обстоятельство в значительной мере делает данные, полученные в опытах с разными тканевыми экстрактами, не сопоставляемыми и требует большой осторожности в их оценке, в особенности в применении к трактовке процессов, протекающих *in vivo*.

Еще в 1938 году Треван и Макферлан (J. Trevan, R. Macfarlane) показали наличие видовой специфичности тромбопластина легкого. Квик (1942) это же показал в отношении экстракта мозга. М. А. Уколова (1948) выявила видовую активность препарата пульмина, показав, что он наиболее активен у кролика и свиньи. Наблюдения о наличии видовой специфичности тканевого тромбопластина представили Квик (1936), Б. А. Кудряневого с сотрудниками (1951, 1952), Гест и Уэр (1950), Нур-Эльдин и Уилькинсон (Nour-Eldin, S. Wilkinson, 1957), Стоморкен (1957). Манна и Хёрна (1952) полагают, что видовая специфичность обусловлена предшественником тромбопластина.

Капальдо и Дель-Буано (A. Capaldo, J. Del-Buano, 1954) выявили возрастную особенность активности мозгового тромбопластина, показав, что у кроликов тромбопластическая активность мозга с возрастом падает.

Процесс формирования тканевого тромбопластина, видимо, несколько отличается от такового при образовании плазменного тромбопластина. Существует мнение, что в тканях тромбопластин находится в почти готовом виде и для ее активации требуется наличие солей кальция, фактора V и фактора VII. Оставляя в стороне спорность этого положения, все же надо отметить одно весьма существенное обстоятельство: для образования тканевого тромбопластина присутствие фактора VII является обязательным, между тем для тромбопластина крови необходимость наличия этого фактора взята под сомнение.

Об отличии тканевого тромбопластина от тромбопластина крови говорят и опыты Голлуба (1955) с тромбопластиназой (препаратом бактериального фермента). Этот фермент разрушает тромбопластин тканей и не действует на тромбопластин крови. Данные об отличии тканевого и плазменного тромбопластина получили подтверждение в работе Льюис и Дидишейм (J. Lewis, R. Didisheim, 1957).

Что же касается природы тканевого тромбопластина, то еще Хоуелл (W. Howell, 1912), а затем Маклин (J. McLean, 1916), Гратиа и Левен (A. Gratia, P. Levene, 1921) считали его кефалином. В отличие от них Бордет и Делапже (1913) причислили его к липонду лецитиновой группы. В дальнейшем Фейсли (1945) предположил, что тромбопластин состоит из липондного и белкового составных частей, а Чаргафф, Бендич и Коеп (1944) показали, что это липопротеид, где липондная часть близка к кефалину. В 1954 г. Спгерс с сотрудниками показал, что кефалин входит в состав тромбопластина, а не представляет собой тромбопластин.

О регуляции концентрации тромбопластина в крови в литературе прямых данных мы не нашли.

Таким образом, тромбопластин представляет собой высокоактивное вещество, действующее в очень небольших концентрациях. Очень вероятно, что его действие каталитическое. Тромбопластин крови или плазмы образуется в результате взаимодействия ряда факторов. Такими необходимыми факторами, видимо, являются: фактор V, фактор VIII (антигемофильный глобулин), фактор IX (Кристмасса), фактор X, тромботропин, кальций, тромбоциты (фактор III). Возможно, что в этом процессе принимают участие также предшественник плазменного тромбопластина и тромбопластический фактор плазмы Д. Участие фактора VII в образовании плазменного тромбопластина взято под сомнение. Образование тромбопластина представлено на рис. 2.

Не ясна последовательность и характер взаимодействия факторов, участвующих в образовании тромбопластина. Между тромбопластином плазмы и экстрактами тканей с тромбопластической активностью отмечаются существенные отличия.

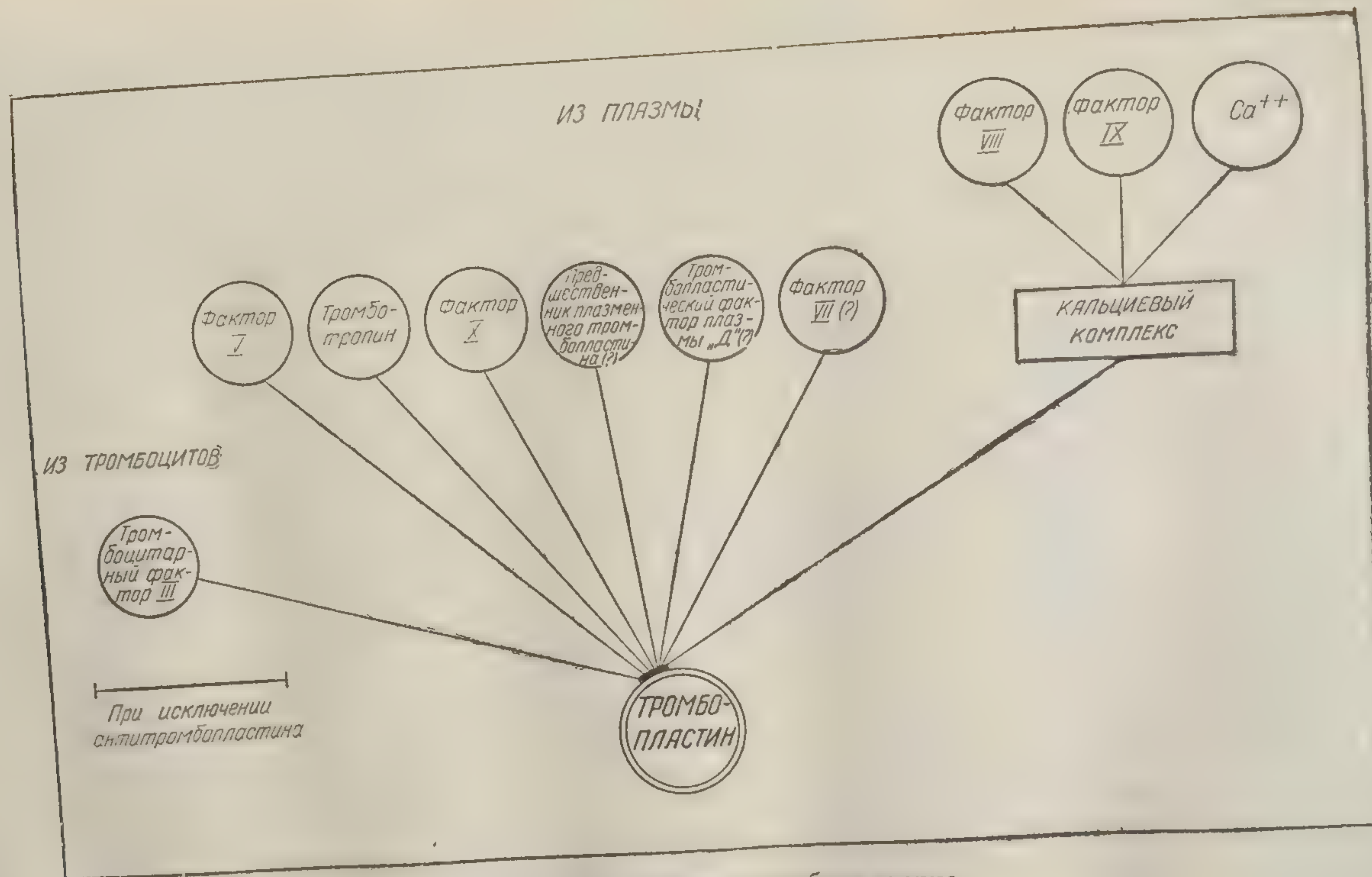
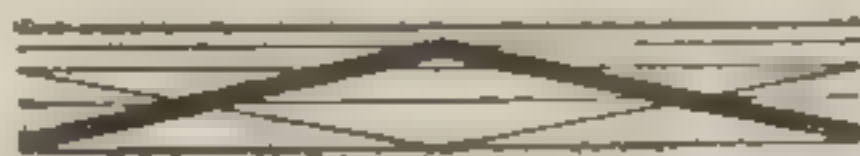


Рис. 2. Образование тромбопластина

Создалась терминологическая путаница: все вещества, ускоряющие свертывание крови, начали обозначать термином тромбопластин. В настоящее время предлагается термины «тромбопластин» и «тромбопластическая активность» сохранить за всеми этими веществами. А конечный прямой активатор протромбина Оурен (1954) предложил назвать протромбиназой. Однако это предложение пока не принято.



Конечным
тативных и д
бина, под вл
дит в нерас

Классичес
ствование в
гипотетическо
переходящее
и солями ка

Однако в
тернал, напр
логии взгляд

Природа
на то обстоя
содержание
шение протр
Указанное п
протромбина
плазму и на
слоя углек

Опыты с
плазмой, по
центрация
дикумарола
уменьшени
да и дику

Из этог
протромби
билен in v
уменьшает

Первый
протромби



ГЛАВА VI

ПРОТРОМБИН И ТРОМБИН

ПРОТРОМБИН

Конечным результатом большого цикла сложных ферментативных и других превращений является образование тромбина, под влиянием которого растворимый фибриноген переходит в нерастворимую форму — фибрин.

Классическая теория свертывания крови допускала существование в крови неактивного вещества — протромбина. Это гипотетическое вещество рассматривалось как единое вещество, переходящее в тромбин при взаимодействии с тромбокиназой и солями кальция.

Однако в последнее время накапливается значительный материал, направленный на пересмотр установившегося в физиологии взгляда на этот счет.

Природа протромбина. Квик еще в 1943 г. обратил внимание на то обстоятельство, что при хранении оксалатной плазмы содержание протромбина постепенно уменьшается. Это уменьшение протромбина им трактуется как результат окисления. Указанное предположение подтверждается тем, что разрушение протромбина ускоряется при пропускании кислорода через плазму и нагревании ее до 38°C. При создании же над плазмой слоя углекислоты концентрация протромбина не изменяется.

Опыты с оксалатной плазмой и с гипопротромбинемической плазмой, полученной при даче дикумарола (известно, что концентрация протромбина понижается при введении в организм дикумарола), привели автора к предположению, что характер уменьшения протромбина в плазме под воздействием кислорода и дикумарола различен.

Из этого предположения уже следовал вывод о том, что протромбин состоит из двух компонентов, один из которых лабилен *in vitro* и исчезает при хранении плазмы, а другой — уменьшается *in vivo* у животных, получающих дикумарол.

Первый фактор был назван протромбином А, а второй — протромбином В. Была дана их характеристика, согласно

которой протромбин А термоллабилен и обладает групповой специфичностью. Из нативной плазмы при хранении он не исчезает. Отсюда автор справедливо делает вывод, что в свободном состоянии в плазме его нет, а в протромбиновом комплексе он стабилен.

Протромбин В также термоллабилен. С помощью гидроокиси алюминия его можно полностью удалить из оксалатной плазмы. Из нативной плазмы он гидроокисью алюминия не адсорбируется.

На основании своих опытов Квик выдвигает положение о комплексном характере протромбина. Согласно его взгляду протромбин состоит из протромбина А, протромбина В и кальция. При удалении кальция протромбин диссоциирует, а при его добавлении снова происходит ресинтез активного протромбина.

Взгляды автора вскоре подверглись некоторой эволюции. Как показали его дальнейшие исследования, компонент «А» в нативной гемофилической плазме стабилен, не разрушается при хранении, а компонент «В» из такой же плазмы может быть адсорбирован гидроокисью алюминия. Из гепаринизированной плазмы гидроокись алюминия не адсорбирует компонента «В».

То обстоятельство, что гидроокись алюминия не адсорбирует компонент «В» из гепаринизированной крови, как полагает автор, вызвано разрушением гидроокиси алюминия гепарином.

Дальнейшие исследования были произведены с так называемой дефибринированной «квасцовой» плазмой. Квасцовой плазмой Квик называет плазму, которая не содержит фибриногена и компонента «В». Это достигается тем, что к 3 мл оксалатной кроличьей плазмы добавляется 0,2 мл гидроокиси алюминия. Эта смесь в течение 10 минут держится в термостате при температуре 37°C, а затем центрифугируется. Известно, что при хранении оксалатной плазмы протромбиновое время удлинняется вдвое и больше. Если оксалатную человеческую плазму хранить в холодильнике семь дней, протромбиновое время увеличивается с 12 до 29 секунд. При добавлении одной части дефибринированной квасцовой плазмы к трем частям хранившейся в холодильнике оксалатной плазмы протромбиновое время резко укорачивается и составляет 10 секунд.

Автор приходит к выводу, что резкое укорочение протромбинового времени оксалатной плазмы при ее смешивании с дефибринированной квасцовой плазмой является следствием действия специфического фактора, не связанного с фибриногеном и названного им компонентом «А».

Флини и Куп (J. Flynn, R. Coon, 1954), занимаясь изучением промежуточных продуктов активации протромбина, установили, что тромбопластин крови кроликов реагирует как со

стабильным, так и лабильным факторами. Первая реакция требует наличия кальция, вторая — нет.

Изучению протромбинового времени смесей, содержащих протромбин А и протромбин В в разных пропорциях, было посвящено исследование М. Мёнро и Ф. Мёнро (1947). Авторы готовили смеси, содержащие возрастающее количество протромбина А от 0 до 100% с убывающим количеством протромбина В, и наоборот.

Оказалось, что протромбиновое время не меняется у смесей, содержащих 90% протромбина В и 10% протромбина А. Время не меняется также у всех остальных смесей, где протромбин В находится в пределах 40% и протромбин А — 60%. Увеличение протромбинового времени наблюдается только в том случае, когда концентрация протромбина А превышает 50%, а концентрация протромбина В соответственно понижается. Этого увеличения не наблюдается, если концентрация протромбина В будет даже выше 90%, а протромбина А ниже 10%.

Приведенные данные показывают, что между этими двумя факторами существует весьма сложное взаимоотношение. Даже в том случае, если удлиненное протромбиновое время плазмы при добавлении протромбина А возвращается к норме, — нельзя еще сделать вывод, что удлинение произошло только вследствие недостаточности протромбина А, ибо при этом возможна и некоторая недостаточность протромбина В.

Если учесть ранее показанную авторами возможность частично компенсировать недостаток одного из компонентов добавлением избытка другого, — то сложность взаимодействия этих двух компонентов протромбина станет очевидной.

Лайонс (R. Lyons, 1952), отвергая точку зрения Квика о двух компонентах протромбина, считает, что наблюдаемые Квиком явления могли произойти в силу того обстоятельства, что часть протромбина в плазме находится в соединении с фибриногеном и освобождается при его превращении в фибрин.

Венекет и Нильсон (A. Wenekert, J. Nilson, 1955) вновь сделали попытку доказать высказанную еще в 1935 году Хоуелом мысль, что протромбин не предшественник, превращающийся в тромбин. Тромбин находится в крови в соединении с гепарином, и этот комплекс является протромбином.

Концепция Квика о наличии двух типов протромбина получила дальнейшее развитие в исследованиях Квика и Стефанини (1949). В этой работе Квик и Стефанини приходят к выводу, что существует протромбин активный, который может превращаться в тромбин, и протромбин неактивный, не превращающийся в тромбин.

Один из этих факторов, а именно неактивный протромбин был назван лабильным фактором. Он является компонентом плазмы и сыворотки, теряет свою активность при нагревании до 50°C и уменьшается в количестве при хранении благодаря

окислению. Удаление ионизированного кальция повышает скорость инактивации.

При отравлении дикумаролом или при недостаточности витамина К содержание лабильного фактора не уменьшается.

Другой же — активный фактор, названный компонентом «А» протромбина, по-видимому, соответствует классическому понятию протромбина. Он также инактивируется при температуре 58°C , но при хранении его концентрация не понижается. Наблюдения авторов привели их к заключению, что для образования тромбина необходимо наличие компонента «А», лабильного фактора, тромбопластина и связанного кальция. Реакция образования тромбина следует закону действующих масс и ни один из этих факторов не может рассматриваться как акцелератор. В свежей человеческой плазме компонент «А» находится отчасти в свободном, а отчасти в неактивном состоянии. Для своей активации он требует наличия шероховатой поверхности.

В оксалатной плазме компонент «А» почти целиком превращается в активную форму через 24 часа. Однако при этом необходимо, чтобы он находился в соприкосновении с поверхностью стекла.

При свертывании плазмы, в которой отмечается недостаточность тромбопластина, концентрация компонента «А» значительно повышена, так как поглощается лишь небольшая часть его активной формы.

Авторы показали, что значительная часть компонента «А» находится в плазме в активной форме. При этом они считают, что только активная форма определяет протромбиновое время.

Это утверждение, а также наличие в крови неактивного и активного протромбина вновь получило подтверждение в совместной работе Квик и Хёссы (1955), показавших увеличение протромбина во время хранения гемофилической или бедной пластинками плазмы взрослого человека. Это увеличение они объясняют переходом неактивного протромбина в активную форму.

В силу отсутствия прямых доказательств наличия двух видов протромбина вопрос об их существовании остается пока открытым.

Методы получения протромбина. Разработано несколько вариантов методов получения протромбина из плазмы. Основные принципы этих методов заключаются в изменении реакции среды в одном случае, фракционировании — в другом, адсорбции на неорганических сорбентах — в третьем. Некоторые современные методы объединяют в себе все эти приемы в определенной последовательности и сочетании.

Применяются самые различные сорбенты: BaSO_4 (H. Dale, W. Walpole, 1916; P. Fantl, M. Nance, 1948; Е. Л. Ходорова, 1951; Е. Л. Ходорова и Я. В. Белик, 1956; D. Surgenor, B. Alexander, R. Goldstein, K. Schmid, 1951), $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (H. Fuchs,

1923; Уэр и Сигерс
1957). Сигерс с соавт.
многих лет заняти
метода получения
рат последующих
ское осаждение
злюция. Анализ
Важно отметить
вого осаждения.
от протромбина.
препарат в присут
зует тромбин (Н.
чество выделенног
гирующих веществ
Протромбин из
гера, 1948; Оурен
во переходит в тр
То обстоятель
цитрата натрия
(W. Seegers, K. M
считать протром
бина.

Протромбин,
(1950) и Сигерс
обладает активн
белка.

Получение пр
в реальное и соз
тромбина.

Состав протро
(Сигерс и соавт.,
 $13,57\%$, некоторы
Фосфора не об

По данным Р
1953), а также
протромбина и
кислоты:

1. Аспар
2. Треон
3. Серин
4. Глют
5. Про
6. Гли
7. Ала
8. Вал
9. Мет

1929; Уэр и Сигерс, 1948), Al (OH), (Квик, 1935; Макферлан, 1957).

Сигерс с сотрудниками (1938, 1940, 1942, 1945) в течение многих лет заняты усовершенствованием разработанного ими метода получения протромбина. В основе этого метода лежит ряд последовательно протекающих процессов: изоэлектрическое осаждение белков плазмы, адсорбция протромбина, его элюция, анализ и фракционирование.

Важно отметить, что протромбин, полученный путем солевого осаждения, по своим некоторым свойствам отличается от протромбина, приготовленного путем адсорбции. Первый препарат в присутствии тромбопластина и кальция легко образует тромбин (Н. Eagle, 1935; F. Herbert, 1940), причем количество выделенного тромбина прямо зависит от количества реагирующих веществ.

Протромбин же, полученный путем адсорбции (Уэр и Сигерс, 1948; Оурен, 1947; Фапел и Напс, 1948), весьма медленно переходит в тромбин в аналогичных условиях.

То обстоятельство, что протромбин в присутствии только цитрата натрия может, хотя и медленно, перейти в тромбин (W. Seegers, K. McClaughry, J. Fahey, 1950), дает основание считать протромбин действительно предшественником тромбина.

Протромбин, полученный Сигерсом, Макклаугри и Фей (1950) и Сигерсом и Эндрюс (W. Seegers, E. Andrews, 1952), обладает активностью 1400 — 2000 единицы на 1 мг сухого белка.

Получение протромбина превратило гипотетическое вещество в реальное и создало возможность всестороннего изучения протромбина.

Состав протромбина. Химический анализ сухих препаратов (Сигерс и сотр., 1950) выявил наличие серы — 0,96%, азота — 13,57%, некоторых аминокислот — 7,91% и углеводов — 6%. Фосфора не обнаружено.

По данным Рэй, Гангули и Рой (G. Ray, N. Ganguli, S. Roy, 1953), а также Лаки и сотрудников (1954), химический анализ протромбина показывает, что в нем содержатся многие аминокислоты:

- | | |
|--------------------------|-----------------|
| 1. Аспарагиновая кислота | 10. Изолейцин |
| 2. Треонин | 11. Лейцин |
| 3. Серин | 12. Тирозин |
| 4. Глютаминовая кислота | 13. Фенилаланин |
| 5. Пролин | 14. Гистидин |
| 6. Глицин | 15. Лизин |
| 7. Аланин | 16. Аргинин |
| 8. Валин | 17. Триптофан |
| 9. Метионин | 18. Цистин |

Кроме того, обнаружен: ацетил-гексозамин, гексоза, пентоза.

Миллер и Сигерс (K. Miller, W. Seegers, 1956) произвели разделение полисахаридов углеводной фракции из протромбина при помощи хроматографии на бумаге. Оказалось, что полисахариды протромбина не содержат гексозамин, поэтому не могут быть отнесены к мукополисахаридам. На основании этих наблюдений и, учитывая, что в составе протромбина отсутствует гексуроновая кислота, берется под сомнение предположение, что углеводы протромбина представляют собой гепарины. Изученный полисахарид рассматривается как полимер глюкозы.

Свойства протромбина. В опытах с бычьим протромбином установлено (F. Lami, D. Waugh, 1953), что молекулярный вес протромбина равен 62 700, длина молекул 119 Å, а диаметр 34 Å. Авторы подчеркивают, что эти данные близки к соответствующим данным о сывороточном альбумине. По данным Сигерса (1956), молекулярный вес очищенного протромбина составляет приблизительно 68 000.

Сигерс, Макклаугри и Фэхи (1950) предприняли изучение очищенного протромбина при помощи электрофореза. При этом было установлено, что он на 90% состоит из белка. Электрофоретическая подвижность протромбина эквивалентна электрофоретической подвижности α_2 -глобулина (Сигерс, 1955). Изоэлектрическая точка при pH 4,2 (Сигерс, Макклаугри и Эндрюс, 1950).

В растворе дистиллированной воды (Уэр, Гюст и Сигерс, 1948) протромбин довольно стоек; нагревание до 53° C в течение 2 часов не вызывает его разрушения. Макферлан (1957) нагревал протромбин, адсорбированный на $Al(OH)_3$, при 53° C в течение 7 часов без потери активности. А по данным Оурена (1947), при температуре 40° C уже начинается понижение активности протромбина, который полностью разрушается при 60° C.

При pH 3,9—5,6 протромбин нерастворим. Оптимум pH при активации равен 7,2.

Г. В. Андреев (1945) была сделана попытка отдифференцировать протромбин и тромботропин друг от друга. Было показано, что при pH 5,3 протромбин выпадает из раствора, а тромботропин остается в растворе. Однако как тромботропин, так и протромбин синтезируются из витамина K и между их уровнем в крови и содержанием витамина K в организме существует прямая зависимость. Антагонисты витамина K — дикумарол и салициловая кислота — вызывают падение уровня содержания протромбина и тромботропина в крови.

Методы измерения содержания протромбина в крови. Общепринятые в настоящее время методики определения протромбина основаны на оценке скорости проявления способности протромбина превратиться в тромбин и вызвать свертывание.

Применяемые для определения протромбина методики делятся на две группы: однофазные и двухфазные. Рассмотрим принципы, лежащие в основе этих методик.

Однофазная методика определения протромбина в крови была впервые предложена Квиком в 1935 г. Суть этого метода заключается в том, что к оксалатной плазме или к цельной крови добавляется оптимальное количество тканевого тромбопластина и хлористого кальция и отмечается время наступления свертывания. Считается, что если тканевый тромбопластин и кальций находятся в избытке, то продолжительность времени свертывания определяется только количеством наличного в крови протромбина. Поэтому время свертывания зависит от количества присутствующего в крови протромбина — чем активнее протромбин, тем короче время свертывания.

Предложенный Квиком однофазный метод определения протромбина вызвал широкую дискуссию, не прекращающуюся и до настоящего времени.

Основными недостатками методики Квика считались нестандартность тканевого экстракта (тканевый тромбопластин по Квику готовится из мозга кролика) и необходимость сравнительно большого объема крови.

Было предложено много модификаций метода Квика (Б. А. Кудряшов, 1941; В. Н. Туголуков, 1955; М. А. Уколова, 1948, 1949; Манин, 1949; Оурен и Лас 1931; S. Losner, B. Volk, 1953; Д. И. Боровская и С. Д. Ровинская, А. М. Абезгауз, 1952; В. Н. Козловский, Л. Г. Меркина, 1955; И. И. Большаков, С. Т. Конюхов, 1955; A. Ulin, S. Gollub, 1957 и др.).

Получение стандартного тканевого тромбопластина из мозга трупа (В. Н. Туголуков), а с другой стороны, разработка микрометодов определения протромбинового времени в значительной мере устранили эти недостатки (М. А. Уколова, 1949; J. Innes, L. Davidson, 1941; Е. А. Хрущева, 1955; З. С. Чулкова, 1955; О. И. Ясакова и С. И. Левина, 1955; Льюис, Ф. Мёнро и М. Мёнро, 1950).

Микрометоды, несмотря на ряд преимуществ, страдают двумя существенными недостатками: а) при взятии крови в нее попадают тканевые жидкости, содержащие тромбопластин, что, несомненно, сказывается на времени свертывания крови и б) количество форменных элементов крови, так как от их содержания во взятой крови зависит объем плазмы.

Все предложенные методики исходят из положения, что время свертывания зависит от трех компонентов: тканевого тромбопластина, кальция и протромбина, между тем, как известно, время свертывания зависит не только от концентрации этих факторов, но и от других факторов свертывания (фактора V, VII и др.). Поэтому время свертывания крови по этим методам будет отражать не только концентрацию протромбина, но и других факторов. Даже при оптимальной концентрации

протромбина время свертывания может измениться в силу отсутствия одного из факторов. Этот недостаток в значительной мере снижает значимость этих методик.

Двухфазный метод определения протромбина был предложен в 1936 г. Уэрнером, Бринкхоузом и Смитом (E. Warner, K. Brinkhous, H. Smith). По этой методике смешиваются плазма (лишенная фибриногена), тканевый тромбопластин и кальций — первая фаза, затем через определенные промежутки времени берется строго определенное количество этой смеси и добавляется к раствору фибриногена, отмечается время наступления свертывания — вторая фаза. Наиболее короткое время свертывания фибриногена является показателем полной активности тромбина, а следовательно, превращения всего протромбина в тромбин. Концентрация протромбина учитывается в единицах активности. Единицей активности, согласно авторам этой методики, считается такое количество протромбина, которое, превратившись в тромбин, способно в определенных условиях за 15 секунд свертывать 1 мл стандартного раствора фибриногена.

Предложен ряд модификаций этого метода (Уэр и Сигерс, 1949; Герберт, 1940; Биггс и Макферлан, 1957 и др.).

Многие исследователи предпочитают двухфазную методику определения количества протромбина, считая данные, полученные этой методикой, более легко объяснимыми, чем однофазной.

В настоящее время, когда имеются препараты некоторых факторов свертывания, обе методики модифицированы.

Количество протромбина в организме. Протромбина в плазме содержится 10 мг % и составляет лишь 1/700 всей массы протеинов плазмы. По Сигерсу (1953) концентрация протромбина колеблется в пределах 10—15 мг %. Надо отметить, что по данным, полученным при применении однофазного метода Квика или его модификаций, количество протромбина в крови довольно лабильно и колеблется под влиянием разнообразных воздействий на организм.

Интересные данные по этому вопросу были представлены Е. С. Иваницким-Василенко и группой его сотрудников. Оказалось, что на содержание протромбина в крови влияют прием пищи (Н. В. Иваницкая, 1947), раздражение ротовой полости (Л. М. Благовидова, 1954), внутривенная инъекция некоторых красящих веществ (Н. И. Николаева, 1947), прием этилового алкоголя (Е. И. Ивановская, 1947), гипервентиляция легких (Н. И. Николаева, 1947).

Количество протромбина колеблется в течение суток (Е. С. Иваницкий-Василенко, 1947) в менструальный период у девушек (М. К. Степанкина, 1947).

Содержание протромбина резко снижается при кровопотере (Н. С. Джавадян, 1952) и при многих других патологических

состояниях организма (Квик, 1938; E. Frank, H. Frank, J. Fine, 1951).

На содержание протромбина в крови влияют эстрогены, соли марганца и другие (R. Belotti, M. Ravera, 1956; J. Johnson, 1957; G. Laurentaci, 1957).

В период внутриутробного развития и в первые дни после рождения количество протромбина в крови у детей ниже, чем у взрослых (H. Pigeaud, E. Neumann, 1953; C. Salazar de Sousa, 1953; E. Szirmai, 1952). Как показали Пижо, Нелькен и Бо (H. Pigeaud, S. Nelken, H. Bohe, 1954), введение матери в период беременности синтетического витамина К не увеличивает уровня протромбина новорожденных.

Содержание протромбина понижено у новорожденных ягнят и щенят (J. Feld, L. Spero, K. Link, 1953).

И. А. Аршавский и Т. М. Гольдфельд-Ханова (1950) посвятили специальное исследование изучению содержания протромбина в крови у кроликов в онтогенезе. Наблюдения велись над новорожденными кроликами разной продолжительности жизни. Оказалось, что у крольчат первых двух дней жизни время свертывания колеблется от 19 до 21 секунды, что, согласно авторам, соответствует 33—50% содержания протромбина у взрослых. У крольчат от 3 до 8 дней время свертывания составляет 18, а иногда 17 секунд, а содержание протромбина — 80%. У кроликов 9—10-дневного периода время свертывания крови равно 15 секундам. В возрасте от 12 до 25 дней время свертывания равно 17, а в отдельных случаях 18 секундам. С месячного возраста содержание протромбина в крови у крольчат равно содержанию такового у взрослых.

А. А. Орехова (1957) изучила содержание протромбина в крови у плодов кроликов в разные периоды внутриутробной жизни. Установила, что у плодов между 20—24 днями внутриутробного развития кровь в течение 2 часов не свертывается. У плодов 26—28 дней внутриутробного развития протромбиновое время колеблется в пределах 70—20 секунд, а между 29 и 31 днем оно уже составляет 35—15 секунд.

Автор полагает, что низкое содержание протромбина в период внутриутробной жизни обусловлено недостаточно развитой функцией печени синтезировать протромбин.

Имеются данные (Ф. А. Исмагулова, 1957; P. Nicola, Corpetletti, S. Sartori, 1957) о видовой специфичности протромбинового времени.

Синтез протромбина в организме. Процесс образования протромбина длительное время являлся предметом пристального внимания многих исследователей. Этот вопрос приобрел некоторую ясность после того, как в 1929 г. Дам (H. Dam) впервые обнаружил витамин К. Как было установлено им, а в дальнейшем многочисленными авторами, важным признаком

авитаминоза К является понижение способности крови к свертыванию.

Введение витамина К в таких случаях восстанавливает нарушенную функцию свертывания крови (Б. А. Кудряшов и сотр., 1941; Э. Г. Цвилюховская, Е. М. Шувалова, А. Н. Халабузат, 1946; Н. Tieschacker, 1954).

Подтверждением тому, что именно в печени используется витамин К для синтеза недостающего фактора коагуляции крови, являются опыты над животными с удалением или тяжелым поражением печени, у которых введение витамина К не нормализует свертывания крови. Это же наблюдается и в клинике, когда введение витамина К больным с глубокими поражениями печени не приводит к восстановлению нормального времени свертывания крови (П. М. Федорова, 1948; D. Ingle, J. Nezamis, M. Prectrud, 1950; S. Witte, D. Dirnberger, 1954).

Витамин К, видимо, является необходимым компонентом для синтеза протромбина, фактора VII и тромботропина.

Имеется ряд аналогов витамина К, обладающих антигеморрагическим действием. К ним относится синтезированный в 1943 г. А. В. Палладиным водорастворимый аналог витамина К — викасол.

В это же время Д. М. Михлин (1943) получил из рыльца манса вещество, ускоряющее свертывание не только гиповитаминозной, но и нормальной крови. Это вещество было названо витамином К. Витамин К и его аналоги нашли широкое применение в клинике (А. В. Палладин, 1941—1944; S. Coher, E. Chargaff, 1941; Д. М. Михлин, 1943, 1944; П. Д. Улитина, Б. А. Кудряшов, 1948; С. М. Рысс, 1950; Б. А. Кудряшов, 1953; O. Isler, R. Rüegg, A. Studer, R. Jürgens, 1953).

Исследованиями многих авторов (Дам, F. Schänheider, Tage-Hansen, 1936) было показано, что изменение свертывания крови при авитаминозе К обусловлено пониженной концентрацией протромбина в крови. Естественно, возник вопрос о синтезе протромбина в организме. Считается, что местом синтеза протромбина из витамина К является печень. Многие авторы полагают, что именно здесь протекают сложные биохимические процессы, обуславливающие образование протромбина.

С целью получить прямые данные, подтверждающие наличие синтеза протромбина в печеночной ткани, Лептон (A. Lupton, 1947) предпринял специальный опыт с перфузией изолированной печени крысы. Кровь белых крыс перфузировалась через изолированную крысиную печень со скоростью 50—60 см³ в течение 3—4 часов. Перфузия нормальной крови через нормальную печень не влияла на протромбиновую активность крови. Никаких изменений не отмечалось также при перфузии нормальной крови через печень крысы, получившей дикумарол. При перфузии же крови крыс, получивших дикумарол через

нормальную печень, отмечалось значительное увеличение протромбиновой активности.

На основании этих наблюдений автор приходит к выводу, что печень является местом формирования протромбина и что дикумарол уменьшает способность печени синтезировать протромбин.

Наблюдения в клинике, проведенные Лаш и Джонке (H. Lasch, Joinke, 1953), приводят их к заключению, что фактор V и протромбин образуются в печени.

Основанием для этого служат их наблюдения над 1502 больными. Оказалось, что в плазме крови больных при первичных поражениях печени, в том числе при простой желтухе, циррозе, атрофии печени, а также при декомпенсированных пороках сердца с застойными явлениями в печени, содержание фактора V и протромбина понижается. Уменьшение содержания этих факторов в плазме отмечалось также при нарушении всасывания в кишечнике, при злокачественных опухолях с метастазами в печень, при абдоминальной форме лимфогрануломатоза, при лейкемии и гиперциррозе.

Внимания заслуживает то обстоятельство, что авторами отмечается параллелизм между тяжестью заболевания и степенью снижения концентрации упомянутых факторов.

Они полагают, что определение содержания фактора V и протромбина в плазме может служить в качестве функциональной пробы печени.

Квик, Флад и Хёсси (A. Quick, F. Flood, C. Hussey, 1953) считают, что две причины определяют гипопротромбинемия у людей: первая — недостаточный синтез протромбина и вторая — наследственное нарушение регуляции отношения свободного протромбина к общему.

Нарушение синтеза протромбина может быть результатом недостаточности витамина K.

Изучению места образования протромбина было посвящено специальное исследование Витте и Дириберген (S. Witte, P. Dirnberger, 1953). Было показано, что содержание фактора V и протромбина в крови, оттекающей от костного мозга, значительно выше, чем в периферической крови.

Допускается возможность синтеза протромбина и фактора V, помимо печени, и в костном мозгу.

Этому же вопросу посвящено исследование Юргенса (1952), который изучал действие внутривенных вливаний жирорастворимого витамина K₁ на нормальных кроликах и на кроликах, получивших дикумарол, а также на кроликах с поврежденной печенью и, наконец, на кошках с удаленной печенью.

Оказалось, что у кроликов с поврежденным печенью, вызванным четыреххлористым углеродом или трипановой синькой, при внутривенном вливании витамина K₁, концентрация протромбина и фактора V восстанавливается до нормы.

На опытах же с животными с экстирпированной печенью при дикумароловой гипопротромбинемии после внутривенной инъекции витамина К все же происходит образование протромбина и фактора V. Автор полагает, что их синтез происходит в ретикуло-эндотелиальной ткани.

Лаш и Рока (H. Lasch, L. Roka, 1953, 1954) представили прямое доказательство синтеза протромбина в печени.

Предполагается, что протромбин синтезируется из стабильного фактора, причем сам стабильный фактор также синтезируется печенью. Синтез стабильного фактора и протромбина, видимо, является специфической функцией ткани печени, так как ткани сердца, селезенки, мозга, костного мозга, легких, почек не образуют стабильного фактора.

Данные Лаш и Рока были подтверждены Эладжилль (D. Alagill, 1954) и Алкярсиг и Сигерсом (1955).

Имеются существенные возражения против точки зрения о наличии взаимосвязи между протромбином и стабильным фактором. Известно, что врожденная недостаточность стабильного фактора не влияет на нормальный уровень протромбина в крови у этих больных. В других случаях, наоборот, при нормальном уровне стабильного фактора наблюдается крайне низкое содержание протромбина (Биггс и Дуглас, 1953).

Активация протромбина. Классическая теория свертывания крови еще в первый период своего существования (А. А. Шмидт) допускала, что активация протромбина происходит в результате взаимодействия трех компонентов: протромбина, тромбокиназы и солей кальция. В настоящее время этот процесс считается более сложным, протекающим с участием нескольких факторов.

Известно, что способностью переводить протромбин в тромбин, помимо тромбопластина крови, обладают тканевые экстракты, трипсин, яд змей, раствор солей и т. д. Наличие многих веществ, обладающих тромбопластической активностью, значительно усложнило вопрос.

Большое значение имели исследования, начатые Сигерсом и сотр. (Сигерс, 1949; Сигерс и Макклаугри, 1949; Сигерс, Макклаугри и Фен, 1950; Сигерс, Эндрюс, Макклаугри, 1951; Лоранд, Алкярсиг, Сигерс, 1953; R. Landoburu, W. Seegers, 1957) несколько лет тому назад. Эти исследования показали возможность перехода чистого протромбина в тромбин в присутствии 25-процентного раствора цитрата натрия.

Лакс (K. Laki, 1954) также показал, что в 25-процентном растворе цитрата натрия очищенный протромбин переходит в тромбин. В условиях указанного эксперимента соли кальция осаждаются цитратом натрия и, следовательно, не являются обязательным компонентом образования тромбина. Эта реакция имеет свои особенности, которые заключаются в том, что образование тромбина происходит с возрастающей скоростью. Од-

нако наблюдается такой этап, когда протромбин исчезает из раствора, а тромбин в растворе еще нет. Это обстоятельство указывает на то, что в процессе превращения протромбина в тромбин образуется промежуточное вещество, которое затем переходит в тромбин. Отсюда вывод о наличии двух фаз перехода протромбина в тромбин.

Первая фаза — превращение протромбина в промежуточное вещество; вторая фаза — переход промежуточного вещества в тромбин.

Первая фаза превращения протромбина, названная фазой диссоциации, характеризуется тем, что после растворения протромбина в цитрате азота протромбин перестает реагировать на трихлоруксусную кислоту; одновременно около 70% первоначально связанного углевода становится растворимым и как бы свободным.

Электрофоретические исследования показывают, что первоначальная молекула протромбина разрушается на части, обладающие различной электрофоретической подвижностью. В эту фазу происходит процесс разрушения протромбина и образование значительного количества продуктов его распада.

Вторая фаза — фаза активации. В эту фазу происходит переход в тромбин образовавшихся в первой фазе фрагментов, по размерам не крупнее, чем 60% исходной величины молекулы протромбина.

Пользуясь очищенными препаратами, Сигерс и Макклаугри (1949) показали специфическое действие образовавшегося тромбина на протромбин. Однако это действие находится в зависимости от условий эксперимента.

Если небольшое количество тромбина добавить к протромбину, растворенному в 25-процентном цитрате натрия, то скорость превращения протромбина в тромбин возрастает. При помещении же протромбина и тромбина в физиологический раствор протромбин превращается в стабильную и не реагирующую форму, которая не претерпевает изменений даже при добавлении ионов кальция, фактора V и тромбопластина.

Сравнение электрофоретической характеристики протромбина и его неактивного производного показывает, что происходит исчезновение белка и появление нового компонента, обладающего более низкой электрофоретической подвижностью, чем активный протромбин.

Инактивированный протромбин, полученный в физиологическом растворе и названный аутопротромбином II, как установили Сигерс и Джонсон (1956), обладает свойствами фактора II тромбоцитов. Превращение его в тромбин возможно только в 25-процентном растворе цитрата натрия.

Показав, что очищенный протромбин, растворенный в 25-процентном растворе цитрата натрия, через несколько часов превращается в тромбин, а также, что механизм этого превращения

аутокаталитический и его начало или ускорение может быть вызвано прибавлением очищенного тромбина, Алкярсиг, Эби, Джонсон и Сигерс (H. Alkjaersig, T. Abe, S. Johnson, W. Seegers, 1955) продолжили исследование этого явления.

Оказалось, что если тромбин не добавляется, то начало реакции затягивается и появлению тромбина в растворе предшествует 4-часовой период инкубации. В течение этого периода протромбин подвергается следующим изменениям: уменьшается его электрофоретическая подвижность; изменяется константа осаждения; углерод и азот в большом количестве растворяются в 7-процентной трихлоруксусной кислоте, что указывает на диссоциацию молекулы протромбина. Таким образом, в 25-процентном растворе цитрата натрия протромбин превращается в промежуточное вещество — аутоотромбин, а затем уже в тромбин.

Ход превращения протромбина в тромбин в растворе цитрата натрия имеет свои особенности. В первые 2 минуты протромбиновая активность практически исчезает, что объясняется образованием производных протромбина, затем в течение одного-двух часов протромбиновая активность медленно восстанавливается, после чего происходит заметный резкий сдвиг в образовании тромбина с последующим нарастанием в течение 10 часов. К концу этого срока значительная часть протромбина переходит в тромбин.

Изучая влияние трипсинового ингибитора соевых бобов на процесс образования тромбина, Алкярсиг, Дейтш и Сигерс (1955) приходят к заключению о ступенчатом характере перехода протромбина в тромбин. Первый этап характеризуется образованием первого производного протромбина, во втором этапе первое производное переходит во второе производное протромбина и только на третьем этапе второе производное протромбина переходит в тромбин.

Сигерс (1955) отличает «цитратный тромбин» и «биотромбин». Биотромбин, образовавшийся при нормальном протекании свертывания крови, при помещении в 25-процентный раствор цитрата натрия превращается в цитратный тромбин.

Биотромбин обладает рядом свойств: а) он превращает фибриноген в фибрин, что является его основным свойством; б) является катализатором процесса активации протромбина; в) обладает способностью нейтрализовать антитромбин; г) растворяет сгустки фибрина и д) проявляет эстеразную активность — вызывает гидролиз многих эфиров (W. Seegers, R. Landaburu, 1957; R. Landaburu, W. Seegers, 1958).

Авторы показали, что в определенных условиях биотромбин теряет свои свойства, кроме эстеразной способности. Высушенные препараты протромбина после пятилетнего хранения почти теряют свойства переводить фибриноген в фибрин, но полностью сохраняют эстеразную активность. Такой «протромбин»,

обладающий только эстеразной активностью, Сигерсом назван эстеразным тромбином. Такой тромбин, в отличие от биотромбина, как мы уже указали, не является активатором процесса превращения фибриногена в фибрин, а, наоборот, проявляет фибринолитическую способность, растворяя сгустки фибрина.

Таким образом, протромбин в зависимости от условий может выступать как стимулирующий фибринообразование или, наоборот, как фактор фибринолиза. Представляет интерес то обстоятельство, что эстеразный тромбин при стоянии в условиях комнатной температуры в течение нескольких дней вновь превращается в биотромбин.

Надо полагать, что процесс активации протромбина в физиологических условиях отличный от его превращения в растворе цитрата натрия.

Необходимость участия фактора VII в превращении протромбина в тромбин подчеркивают Льюис и Фергусон (1953), показавшие, что для превращения протромбина в тромбин, кроме тканевого тромбопластина и ионов кальция, необходимы фактор V и фактор VII. Им было показано, что концентрация образующегося тромбина в значительной мере зависит от начального содержания протромбина, если этот процесс протекает в присутствии стандартной концентрации кальция, тромбопластина, фактора V и фактора VII. По мнению авторов, фактор VII играет роль ускорителя превращения протромбина в тромбин.

Участие нескольких факторов в превращении протромбина в тромбин вытекает также из исследования Бэнфей, Фанчури, Бей (R. Banfei, C. Fanturi, R. Bay, 1945), показавших, что концентрация протромбина при хранении крови претерпевает определенные изменения. В течение первых трех дней протромбиновое время консервируемой крови или плазмы почти не меняется, затем неуклонно возрастает, до тех пор пока плазма теряет способность свертываться. К этому времени, что соответствует примерно пяти месяцам, меняется и концентрация протромбина — она достигает 30% первоначального количества.

Как полагают авторы, потеря способности плазмы свертываться связана не с отсутствием протромбина, а с исчезновением какого-то другого вещества. В пользу этого говорит то обстоятельство, что при добавлении к такой плазме кальция и тромбопластина свертывание не наступает. Фергусон, Трэвис и Джерейни (J. Ferguson, R. Travis, E. Gerheini, 1948) предполагают, что в процессе активации протромбина принимают участие ионы кальция, тромбопластический липоидный фактор (кефалин), а также плазменная и тканевая триптаза. Таким образом, допускается, что процесс образования тромбина проходит через промежуточный кальций-протромбин-кефалиновый комплекс.

Другое мнение о том, что протромбин является комплексом тромбина и гепарина и с отнятием от этого комплекса гепарина связано превращение протромбина в тромбин, вновь поддерживается Уенцкертом (1955), а также Аман и Верле (R. Amann, E. Werle, 1957).

В связи с последними работами Таки, показавшего, что протромбин гепарина не содержит, убедительность этой точки зрения вызывает сомнение.

Превращение протромбина в тромбин сопровождается образованием фрагментов, совместно обладающих способностью свертывать раствор фибриногена (F. Lamy, D. Waugh, 1954). Тромбин, согласно взглядам авторов, представляет собою один из больших фрагментов протромбина. С этими исследованиями совпадают данные К. Лаки (1954), который электрофоретическим путем показал, что исходный протромбин распадается на части, электрофоретическая подвижность которых различна, и лишь только у некоторых из них соответствует тромбину. Это же обстоятельство им подтверждается ультрацентрифугированием.

Помимо описанных факторов, необходимых для перехода протромбина в тромбин, надо отметить значение некоторых условий, а также возможную роль других активных веществ, влияющих на этот процесс.

В экспериментах было показано (E. Loomis, W. Seegers, 1944) влияние реакции среды и некоторых ионов на активацию протромбина. Оказалось, что превращение протромбина в тромбин в присутствии тромбoplastина и солей кальция наиболее активно происходит при pH 7,2, хотя она возможна в границах pH от 6,2 до 8,7. При pH 5 или 10 реакция полностью прекращается. Что же касается ионов кальция, то они могут быть заменены ионами стронция. Однако реакция при этом протекает более медленно, при сравнительно меньшем образовании тромбина, чем при реакции с кальцием. Соли NaCl и Mg(NO₃), эту реакцию угнетают.

Процесс образования тромбина тормозится веществами, блокирующими или окисляющими сульфгидрильные группы (J. Koppel, D. Mueller, J. Olwin, 1956).

Д. М. Рубинштейн и Р. А. Рутберг (1946) показали роль триптической системы в свертывании кровяной плазмы. Ими были проведены исследования, при которых оказалось, что свертывание плазмы, пропущенной через асбестовую прокладку, наступает тотчас же после фильтрации. Свертывание не наступает только в первых порциях фильтрата, почти полностью лишенных фибриногена вследствие его адсорбции на фильтре.

Авторы поставили перед собой задачу: выяснить участие ионов кальция, тромбоплазмы и асбестовой сетки в переходе протромбина в тромбин. Из асбестовой сетки был полностью удален кальций. Несмотря на это, на асбестовой сетке происхо-

длю превращение фибриногена в фибрин. Добавление магнe-
зальных солей в раствор фибриногена, чем подавляется дейст-
вие тромбокиназы, также не препятствовало выпадению нитей
фибрина. Отсюда авторы приходят к заключению, что насту-
пающее при фильтрации свертывание плазмы не является ре-
зультатом активации протромбина системой тромбокиназы—
кальция.

Последующими сериями экспериментов было проверено
предположение о непосредственном денатурирующем действии
фильтрации на фибриноген. Для этой цели была использована
гепаринизированная плазма. Опыты, проведенные с такой
плазмой и с раствором фибриногена, полностью освобожденным
от протромбина, показали, что эти растворы не свертывались
при прохождении через фильтр.

Так как в условиях указанного эксперимента были исклю-
чены тромбокиназа и кальций, то авторы полагают, что описан-
ные выше превращения обусловлены находящимся в кровяной
плазме ферментом трипсаза.

Действие трипсина на протромбин изучено Клейнфельд и
Хабит (G. Kleinfeld, D. Habit, 1953). Ими поставлен ряд опы-
тов для выявления механизма участия трипсина в свертывании
крови.

Опыты показали, что в отсутствии кальция и факторов свер-
тывания происходит превращение протромбина в тромбин под
влиянием только трипсина. Наличие кальция ускоряет эту ре-
акцию, хотя количество образовавшегося тромбина остается
неизменным. Однако превращение протромбина в тромбин под
влиянием трипсина неполное, а гепарин в небольших концент-
рациях угнетает действие трипсина.

Таким образом, оказывается, что для свертывания плазмы
под влиянием трипсина, кроме протромбина, наличие других
факторов не обязательно.

Этот взгляд может вызвать возражение в силу того обстоя-
тельства, что взятый в эксперименте протромбин, возможно, не
был достаточно очищен от других факторов. Кстати, и сами ав-
торы допускают такую возможность.

Высказанное Клейнфельд и Хабит мнение частично нашло
подтверждение в работе Фергусон, Эйгл и Гаррис, показавших,
что при переходе протромбина в тромбин под влиянием трип-
сина наличие ионов кальция не обязательно.

Очищенный протромбин может превращаться в тромбин при
растворении его в концентрированных растворах цитрата нат-
рия, сульфата аммония, сульфата магния, сульфата натрия,
цитрата калия. Концентрированные растворы хлоридов натрия,
калия, магния и аммония активации протромбина не вызывают.

Во время активации электрофоретические свойства про-
тромбина меняются задолго до появления ощутимых количеств
тромбина, что совпадает с наблюдениями Лаки о двухфазном

характере перехода протромбина в тромбин. Процесс активации авторы считают совершенным, так как, по их наблюдениям, после завершения активации в смеси не остается веществ, обладающих электрофоретическими свойствами протромбина.

Основываясь на том факте, что цитрат натрия и другие соли могут вызвать превращение протромбина в тромбин, авторы считают, что протромбин содержит весь структурный материал, необходимый для образования тромбина. На том же основании они предлагают рассматривать кальций, тромбопластин и фактор V как катализаторы этого превращения.

По данным Дейтш и Фришауф (E. Deutsch, H. Frischauf, 1955), Сорморкен (H. Stormorken, 1956), тринсин в отсутствие кальция может вызвать свертывание крови, но наличие кальция ускоряет этот процесс.

В некоторых других исследованиях (M. Gerendas, I. Gefno, Unvardum, 1948) подчеркивается роль гистамина и гепарина в переходе протромбина в тромбин. Авторы считают, что изменение скорости свертывания крови связано с инактивацией тромбина, а гепарин увеличивает скорость его инактивации. Это следует из того, что, если гепарин связать толудиновой сипью, скорость инактивации значительно уменьшится. Гистамин же как *in vitro*, так и *in vivo* резко уменьшает скорость инактивации, следовательно, вызывает быстрое наступление свертывания.

Авторы считают, что гистамин и гепарин постоянно в физиологических условиях присутствуют в крови и представляют собою взаимосвязанную систему. Внутрисосудистым равновесием этой системы регулируется нормальное время свертывания крови. Нарушение равновесия системы гистамина — гепарина со сдвигом в сторону гистамина обуславливает уменьшение инактивации тромбина и, следовательно, вызывает укорочение времени свертывания крови. В некоторых случаях это ведет даже к выпадению нитей фибрина. При сдвиге в сторону гепарина процесс инактивации тромбина ускоряется и свертываемость крови понижается.

Дик, Джексон и Конлей (F. Dick, D. Jackson, C. Conley, 1954) выявили прямую количественную зависимость перехода протромбина в тромбин от площади соприкосновения крови или плазмы с поверхностью стекла. Многие исследователи подтверждают активирующую роль поверхности инородных тел (Фантл и Гейс, 1953; Фейсли, 1955; Рапапорт, Аас и Оурен, 1955; Бирге, Дуглас и Макферлан, 1953; M. Rosenfeld, 1957; S. Margolis, 1957; Kbuk, 1958).

Не ясен характер перехода протромбина в тромбин. Сторонники двух диаметрально противоположных точек зрения о стехиометрическом и каталитическом характере процессов превращения протромбина в тромбин продолжают отстаивать свои позиции.

Сигерс (1956), Макклаугри (1956), Сигерс, Алкярси (1956), основываясь на опытах активации протромбина в 25-процентном растворе цитрата натрия, обоснованно считают, что в протромбине содержится все, что необходимо для его превращения в тромбин. В этом случае остальные факторы являются лишь ускорителями этого превращения, следовательно, превращение протромбина в тромбин есть процесс каталитический.

Аструп (Т. Astrup, 1957) рассматривает процесс превращения протромбина в тромбин как имеющий характер аутокаталитической реакции. По его мнению, в нем участвуют вещества — ускорители (фактор V, проакцелерин) и вещества, осуществляющие превращения (фактор VII, проконвертин). Аструп считает, что в основе аутокаталитической реакции лежит активация тромбопластиновой системы плазмы.

Сигерс и Алкярси (1955) превращение протромбина в тромбин представляют в два этапа. Первый, начальный этап — медленное образование тромбина в результате взаимодействия протромбина, ионов кальция, тромбопластина и факторов тромбоцитов. Образовавшийся в этот период тромбин, взаимодействуя с кофактором V (плазменный акцелератор-глобулин), переводит его в фактор V (сывороточный акцелератор-глобулин). Взаимодействие тромбина и кофакторов тромбоцитов приводит также к активизации последних. Второй этап характеризуется бурным превращением протромбина в тромбин, и в нем принимают участие ионы кальция, тромбопластин, факторы тромбоцитов и фактор V.

Квик (1956) продолжает отстаивать стехиометрический характер реакции образования тромбина.

ТРОМБИН

Сложные процессы образования тромбопластина и активации протромбина в конечном итоге приводят к появлению в крови активного вещества, превращающего фибриноген в фибрин. Название «тромбин» этому веществу было дано А. Шмидтом в 1892 г. взамен ранее (1872) им же данному наименованию «фибрин-фермент».

Приготовление тромбина. Впервые тромбин был осажден из свежей сыворотки спиртом А. Шмидтом (1872). В дальнейшем предложен ряд методик получения тромбина, основанный на приготовлении глобулиновой фракции или протромбина с последующей его активацией (Мелланги, 1933; Аструп и Дарлиш, 1941; Сигерс, Брикхоуз, Смит и Уэрпер, 1938; Б. А. Кудряшов, 1944, 1945; Фагтл и Ханс, 1947; И. Г. Андрианов, 1952, 1953; Е. А. Ходорова, Я. В. Белик, 1956). Основной недостаток всех этих методик заключается в том, что полученный тромбин всегда содержит некоторые примеси и при этом выход сравнительно небольшой.

Известный прогресс в этом направлении имел место после того, как Сигерсу (1950) удалось приготовить тромбин при помощи цитрата натрия. Такой тромбин не содержит примесей, и активность его намного превышает все виды существующих тромбинов, доходя до 950 ед/мг¹.

Физиологическое значение тромбина. Тромбин является веществом, при взаимодействии с которым фибриноген превращается в фибрин. В циркулирующей крови тромбина не содержится. Он появляется только при соприкосновении крови с чужеродной поверхностью в результате сложной цепи реакций и при патологических процессах. Появление первых порций тромбина при свертывании крови активирует процесс тромбообразования, стимулируя превращение протромбина.

Тромбин обладает активирующим действием на всех этапах образования тромбопластина (J. Mialle, W. Morjorie, 1956). Он способствует образованию активного фактора V, лабилизует тромбоциты, чем создаются условия для освобождения из тромбоцитов его факторов, и, наконец, тромбин обладает фибринолитической способностью (E. Eichenberger, B. Bickhöfen, 1954). Большая концентрация тромбина инактивирует протромбин и разрушает фактор V, чем тормозит дальнейшее образование тромбина.

Существует точка зрения, что в крови все время присутствует некоторое количество тромбина, однако он инактивирован циркулирующим в крови антитромбином.

Свойства тромбина. Молекулярный вес тромбина, по данным Лами и Уайф (1953), равен 45 000. Аструп (1944) молекулярный вес препаратов тромбина определяет в 75 000, а Квик (1950) — 77 000. По данным Сигерса, тромбин представляет собой гликопротеид, в состав которого входит двухвалентное железо (M. Frimmer, 1953). В молекуле тромбина отсутствует фосфор (E. Chagcaff, M. Ziff, S. Cohen, 1940; Аструп, 1950) и кальций (Фергусон, 1937).

Тромбин разрушается сильными кислотами и щелочами. Осаждается при pH 5,1 и 3,4. Максимальная активность тромбина проявляется при pH 7,2 и 7,5.

Значение pH среды для активности фибрина при его практическом применении было показано Сигерсом и Доб (W. Seegers, L. Daub, 1944), которые, изучая вопрос об использовании всасывающейся целлюлозы в качестве среды для тромбина, пришли к заключению, что целлюлоза, имея некоторую кислот-

¹ Единицей активности тромбина считается, по Сигерсу, такое его количество, которое свертывает 1 мл очищенного раствора фибриногена за 15 секунд.

Оурен (1947) за единицу принимает количество тромбина, способное свертывать 1 мл 0,1-процентного раствора человеческого фибриногена, освобожденного от профибрина, при температуре 37° С, pH 7,3 и при концентрации хлористого натрия 0,154 моля в течение 15 секунд.

ность, нарушает действие тромбина. Предварительное смачивание хлопка в однопроцентном растворе NaHCO_3 привело к щелочности целлюлозы (pH 8), и в силу этого активность тромбина не нарушается.

Существует также температурный оптимум в пределах от 35 до 40°C. При пониженной температуре активность падает, а нагревание до 60°C полностью разрушает тромбин (Б. А. Кудряшов, 1944; Аструп, 1942, 1947; Сигерс и Смит, 1942; D. Waugh, M. Paten, 1953). Все это говорит в пользу его ферментативного характера.

Наличие обратной зависимости между концентрацией нейтральных солей и активностью тромбина было отмечено еще А. Шмидтом (1872). Повышение концентрации солей ведет к снижению активности тромбина (Аструп, 1942; Сигерс, 1942).

Фантл (1954) отмечает, что тромбин с одинаковой скоростью и в одинаковом количестве образуется как в артериальной, так и в венозной крови. В разведенной крови капилляров тромбин образуется скорее, чем в организме, вследствие попадания в капиллярную кровь тканевого тромбопластина. Показателем гемостатической способности человека считается скорость образования и выход тромбина в разведенной крови.

А. Ф. Рекашева (1957) подтвердила опыт Дель-Бэре (L. Del-Baere, 1932), что частицы тромбина в растворе несут положительный заряд, и, пользуясь методикой катофореза, показала большую подвижность тромбина, который передвигается на 2 см при 300 в, при расстоянии между электродами в 68 см меньше, чем за 10 минут.

Электрофоретическое изучение, проведенное Сигерсом, Макклагри и Андреусом (1950), показало, что свойства протромбина меняются, когда он активируется в тромбин. Электрофоретическим определением выявлены три компонента, изоэлектрической точкой которых, в отличие от протромбина, находится при pH 3,6; 4,1 и 4,7. Эти компоненты обладают разной электрофоретической подвижностью.

Авторы полагают, что активность тромбина обусловлена, по-видимому, двумя белками. В условиях эксперимента один из них имеет изоэлектрическую точку при pH 4,1, а другой — при pH 4,7. Оба эти белковых вещества обладают подвижностью тромбина.

Из протромбина образуется еще одно вещество, которое всегда присутствует в препаратах тромбина. Оно имеет высокую электрофоретическую подвижность, и его изоэлектрическая точка лежит при pH 3,6.

Практическое применение тромбина. Большое практическое значение имело приготовление препарата тромбина. Такой препарат способствует быстрому прекращению кровотечения, ускоряя свертывание крови. Заслуга получения такого препарата в нашей стране принадлежит Б. А. Кудряшову. Синте-

зироанный им тромбин был весьма успешно применен в госпиталях в период Великой Отечественной войны.

В последнее время новые методы получения тромбина предложены Ленинградским институтом переливания крови (И. Г. Андрианова и В. Н. Туголуков, 1954) и лабораторией ферментов Института биохимии АН УССР (Е. Л. Ходорова, Я. В. Белик, 1956).

Инактивация тромбина. Протромбина в крови находится в избытке. Достаточно указать, что если количество протромбина, находящегося в 10 мл крови, полностью превратится в тромбин, то его будет достаточно для свертывания всей крови организма. Как показано в эксперименте, если бы весь протромбин превратился в тромбин, то в миллилитре крови появилось бы до 300 единиц тромбина, а на самом деле обнаруживается не более 8—10 единиц, которые вскоре исчезают (Биггс и Макферлан, 1957).

То обстоятельство, что тромбин быстро инактивируется и исчезает из крови, было отмечено А. А. Шмидтом (1892), Моравитцем (1905), Гассером (H. Gasser, 1917).

Инактивация тромбина приписывается специальному веществу, находящемуся в плазме, — антитромбину. В эксперименте показано, что 1 мл плазмы действительно может инактивировать до 2000 единиц тромбина. Изучение этого процесса выявило, что два механизма инактивации тромбина имеется в крови: фибрин и антитромбин.

Инактивация тромбина фибрином. Как показали исследования Квика и Фавр-Гилли (A. Quick, I. Favre-Gilly, 1949), Клейна и Сигерса (P. Klein, W. Seegers, 1950), Квика (1954), Уенцкерта (1955), образовавшийся фибрин инактивирует тромбин путем адсорбции. Около 90% тромбина адсорбируется образовавшимся фибрином. Быстрота и интенсивность этой реакции обеспечивают локализацию процесса свертывания в месте ранения и предотвращает распространение свертывания по организму.

Инактивация тромбина антитромбином. Подробное исследование этого вопроса было предпринято Аструпом и Дарлинггом (1942, 1943), Клейном и Сигерсом (1950), Майэлайи (E. Mihályi, 1953), Сигерсом (1954), Сокалом (G. Sokal, 1955).

Клейном и Сигерсом показано, что 1 мл дефибринированной плазмы нейтрализует около 700 единиц тромбина, причем отношения между ними обратные: чем больше добавляется тромбина, тем меньше остается антитромбина. Это обстоятельство служит основанием для заключения, что антитромбин с тромбином реагирует стехиометрически.

Сигерс, Джонсон, Фелл (1954), Фелл, Иванович, Джонсон и Сигерс (S. Fell, H. Ivanovic, S. Johnson, W. Seegers, 1954) указывают на наличие 4 антитромбинов: антитромбин 1 принимает участие в адсорбции тромбина фибрином. Это, види-

мо, просто фибрин; антитромбин II — ингибитор тромбина. Гепариноподобное вещество, вероятно, — кофактор гепарина, которое свое действие проявляет только после того, как соединится с плазменным кофактором; антитромбин III — инактивирует препараты тромбина, но действует сравнительно медленно, при встряхивании с эфиром разрушается; антитромбин IV — действие его связано с процессом превращения протромбина в тромбин. Он возникает одновременно с активацией протромбина и инактивирует образовавшийся тромбин.

Сокал (1955) разработал методику отдельного получения антитромбина II и антитромбина III.

По мнению Юргенса (I. Jürgens, 1957), процесс свертывания крови определяется не только концентрацией протромбина, но и концентрацией антитромбина II и III.

По данным Фитцджеральда и Уога (M. Fitzgerald, D. Waugh, 1955), Уога и Фитцджеральда (1956), Бурстейна (M. Burstein, 1955), Бурстейна и Гюинана (M. Burstein, A. Guinand, 1956), гепариновый кофактор тесно связан с антитромбином и в свободном виде в крови не обнаруживается, а образовавшийся гепарин способствует увеличению антитромбина в крови, даже в период инактивации тромбина. Они склонны к признанию стехиометрического характера взаимодействия тромбина и антитромбина.

Свойства антитромбина. Антитромбин рассматривался как единое вещество, и в такой плоскости производилось изучение его свойств. Квик (1938) и Сигерс (1951) показали, что антитромбиновой активностью обладает альбуминовая фракция. Между тем кристаллический сывороточный альбумин свойств антитромбина не проявляет. Фракционирование плазмы эфиром или хлороформом разрушает антитромбин (E. Wöhlisch, 1944; R. Kekwick, M. Mackay, B. Record, 1946).

Антитромбин разрушается при нагревании до 56—58°C (Майэлан, 1953), при pH ниже 6 и выше 9,5. Осаждается сернокислым аммонием и адсорбируется на стекле (Аструп и Дарлинг, 1942).

Концентрация антитромбина при свертывании крови или плазмы падает, и поэтому содержится его в сыворотке меньше, чем в плазме (W. Seegers, K. Miller, E. Andrews, R. Murphy, 1952).

Предложены разные методы измерения антитромбина (Квик, 1936; Б. П. Шведский, 1939; Аструп и Дарлинг, 1942; Клейн и Сигерс, 1950), однако ни один из них не дает возможности точно выявить изолированное действие антитромбина.

Гепарин. Гепарин является одним из мощных естественных антикоагулянтов. Физиологическое значение системы антикоагулянтов, в том числе и гепарина, в первую очередь заключается в предотвращении внутрисосудистого тромбоза, столь грозного нарушения свертывания крови. Надо полагать, что одним

из факторов, предотвращающих прижизненное свертывание крови в сосудах, является гепарин.

Первые наблюдения противосвертывающего действия гепарина связаны с именем И. П. Павлова. Экспериментируя с сердечно-легочным препаратом, он обратил внимание на то, что прошедшая через сердечно-легочный препарат кровь длительное время не свертывается. Если же исключить легочный круг кровообращения, то свертывание крови наступает быстрее. На основании этих наблюдений И. П. Павлов еще в 1884 г. высказал предположение, что в легких образуется какое-то противосвертывающее вещество, которое, поступая в кровь, предотвращает или заметно задерживает ее свертывание.

В 1892 г. А. Шмидту удалось получить из печени какое-то противосвертывающее вещество. Наблюдения И. П. Павлова и эксперименты А. Шмидта не получили дальнейшего развития.

Только в 1918 г. Хоуэлл и Холт (W. Howell, E. Holt) выделили из печени противосвертывающее вещество и назвали его гепарином.

Гепарин оказался «вездесущим». Он находится почти во всех тканях организма. Наиболее богата им легочная ткань. Видимо, вещества, противосвертывающее действие которых наблюдали И. П. Павлов и А. Шмидт, и гепарин — идентичны.

Существует несколько методов его получения (A. Schmitz, A. Fischer, 1933; A. Charles, D. Scott, 1933; М. И. Шустер, М. С. Гаевская, М. И. Теличева, Е. Н. Тишина, В. А. Неговский, 1938, 1939; В. Д. Янковский и З. А. Ярославцев, 1941; Токантис, 1957; Биггс и Макферлан, 1957). Основаны они на принципе экстрагирования из тканей водой или щелочью с повторной очисткой.

Гепарин отличается ярко выраженным противосвертывающим действием и состоит из гексуроновой кислоты, гексозаминна и золы. В золе содержится около 8% серы (E. Jorpes, S. Bergström, 1937; K. Walton, 1955). Существует мнение, что активность гепарина в значительной мере определяется концевыми сульфатными группами (А. Ф. Рекашева, 1944; P. Morrison, 1947; С. М. Бычков, 1949).

Синтез гепарина в организме происходит в тучных клетках. Одним из доводов в пользу этого является наблюдение, что гепарин и гранулы тучных клеток одинаково окрашиваются тауиндиновой синью. Выявлено также наличие определенного параллелизма между количеством тучных клеток в тканях и количеством образуемого ими гепарина. В нормальных физиологических условиях его, видимо, образуется незначительное количество, так как в циркулирующей крови находятся только его следы. Возможно, что какая-то часть гепарина не попадает в общий кровоток, а оказывает местное действие, в пользу чего говорит наличие тучных клеток в капиллярах (H. Halmgren, O. Wilander, 1937; Г. И. Цобкалло, 1951; J. Mys-

liveček, 1948, 1949; H. Fleischnacker, 1953; A. Studer, 1954; L. Freerman, H. Engelberg, A. Dudley, 1954; H. Engelberg, A. Dudley, L. Freeman, 1955).

А. М. Кузин (1951) синтезировал антикоагулянт «гемофин С», который является заменителем естественного гепарина.

Многие исследователи фиксируют внимание на способности гепарина вступать в прочные соединения с белками, пытаясь в этом усмотреть механизм его ингибиторного действия (М.А. Уколова, 1949; M. Keller, W. Merz, 1953; D. Quivi, 1954). Для такого предположения имеются некоторые основания, но едва ли этим может быть исчерпан механизм действия гепарина. В этом вопросе полной ясности до настоящего времени нет. Не полностью ясен вопрос и о звеньях системы свертывания крови, инактивируемых гепарином.

При кратковременной инкубации гиалуронидазы с гепарином активность последнего понижается (J. Mysliveček, M. Vrkočová, H. Ieničková, 1953). Длительная инкубация, наоборот, ведет к его активации. Стимулирующее или тормозящее действие гиалуронидазы на процесс перехода фибриногена в фибрин находится также в зависимости от концентрации тромбина.

А. Шмидт (1895), а также Холуэлл и Холт (1918) высказали предположение, что вещество из печени, или гепарин, парализует превращение протромбина в тромбин и тем самым предотвращает свертывание. Эта точка зрения разделяется многими исследователями.

Другая группа исследователей считает тромбин тем звеном, деятельность которого тормозится гепарином. Причем в этом случае действие гепарина направлено на выключение из системы свертывания готового тромбина, что осуществляется тремя путями: непосредственным вступлением в связь с тромбином и его инактивацией, стимулированием адсорбции фибриногена на тромбин и активацией процесса соединения тромбина и антитромбина (I. Mellanby, 1935; Квик, 1938; Аструп и Дарлинг, 1942; P. Klein, W. Seegers, 1950; O. Schnellman, B. Sylven, C. Julen, 1951; I. Littlton, 1954; B. Shore, 1955; Дуглас, 1956).

Имеется и иная точка зрения, полагающая, что гепарин угнетает процесс образования кровяного тромбопластина или инактивирует его, вытесняя из него фосфолипид (C. Conley, R. Hartmann, W. Morse, 1949; Биггс, Дуглас и Макферлан, 1953).

По ходу исследования действия гепарина выявилось новое важное обстоятельство: оказалось, что в смеси чистого тромбина и фибриногена или при удалении альбуминовой фракции плазмы ингибиторное действие гепарина не проявляется. Торможение действия гепарина в этих условиях связано с отсутствием компонента гепарина или кофактора, находящегося в альбуминовой фракции. Следовательно, активность гепарина проявляется только после его соединения с кофактором,

являющимся липопротеином (Мелланги, 1935; Квик, 1938; Бриикхоуз, Смит, Уарнер и Сигерс, 1939; Дикероф и Маркс, 1944; Шнелльман, Сильвен и Джуллен, 1951).

Регуляция концентрации протромбина в крови. Подавляющее большинство имеющихся работ направлено на выяснение влияния вегетативной нервной системы на уровень протромбина в крови. Оказалось, что раздражение симпатической нервной системы (Климова, 1936; Моришита, 1955 и др.) вызывает повышение активности протромбина, в отличие от опытов с раздражением блуждающих нервов, когда наблюдалось снижение активности протромбина и повышение активности гепарина (М. С. Климова, 1947; Г. И. Цобкалло, 1947—1955; F. Plattha, V. Codera, 1928, I. Litvin, 1951; W. Marggraf, 1955).

По другим данным (P. Link, R. Polak, 1956), раздражение разных участков вегетативной нервной системы вызывает укорочение протромбинового времени, за исключением сплетения печеночной артерии, при раздражении которого наблюдается удлинение протромбинового времени.

Повышение уровня протромбина с одновременно наступающим падением активности гепарина наблюдается после инъекции адреналина (J. Takats, 1944; М. С. Климова, 1947; S. Stocker, 1952; Моришита, 1955). Пилокарпин же вызывает понижение активности протромбина (Н. В. Богоявленская, 1955).

При раздражении коры головного мозга электрическим током уровень протромбина повышается (М. С. Климова, 1947), при эпилептиформных приступах понижается (Н. В. Богоявленская, 1955), при кровопотерях повышается (М. К. Девальд, 1950), при шоковых состояниях поднимается (О. С. Глозман и др., 1942; L. Jaugues, E. Waters, 1941; Н. Н. Попова, 1950; Г. В. Осеченская, 1952 и др.) и т. д. При условнорефлекторном изменении свертывания крови наблюдается изменение уровня протромбина (К. Г. Карагезян, 1954).

Итак, протромбин является сложным веществом. Выделенный из крови, он представляет собой гликопротеин. Протромбин является предшественником тромбина. В его активации принимают участие несколько факторов, которые, видимо, участвуют в этой реакции каталитически.

Образование тромбина в цельной крови, видимо, происходит в две фазы: первая — сравнительно медленная, когда образуется небольшое количество тромбина, и вторая — быстрая, «взрывная», когда протромбин энергично превращается в тромбин.

Тромбин является активным веществом, превращающим фибриноген в фибрин. В крови существует система, инактивирующая тромбин и тем самым локализирующая процесс свертывания. Инактивация тромбина осуществляется путем адсорбции фибрином и действием антитромбина.

Ниже приводится рис. 3, показывающий превращение протромбина в тромбин.

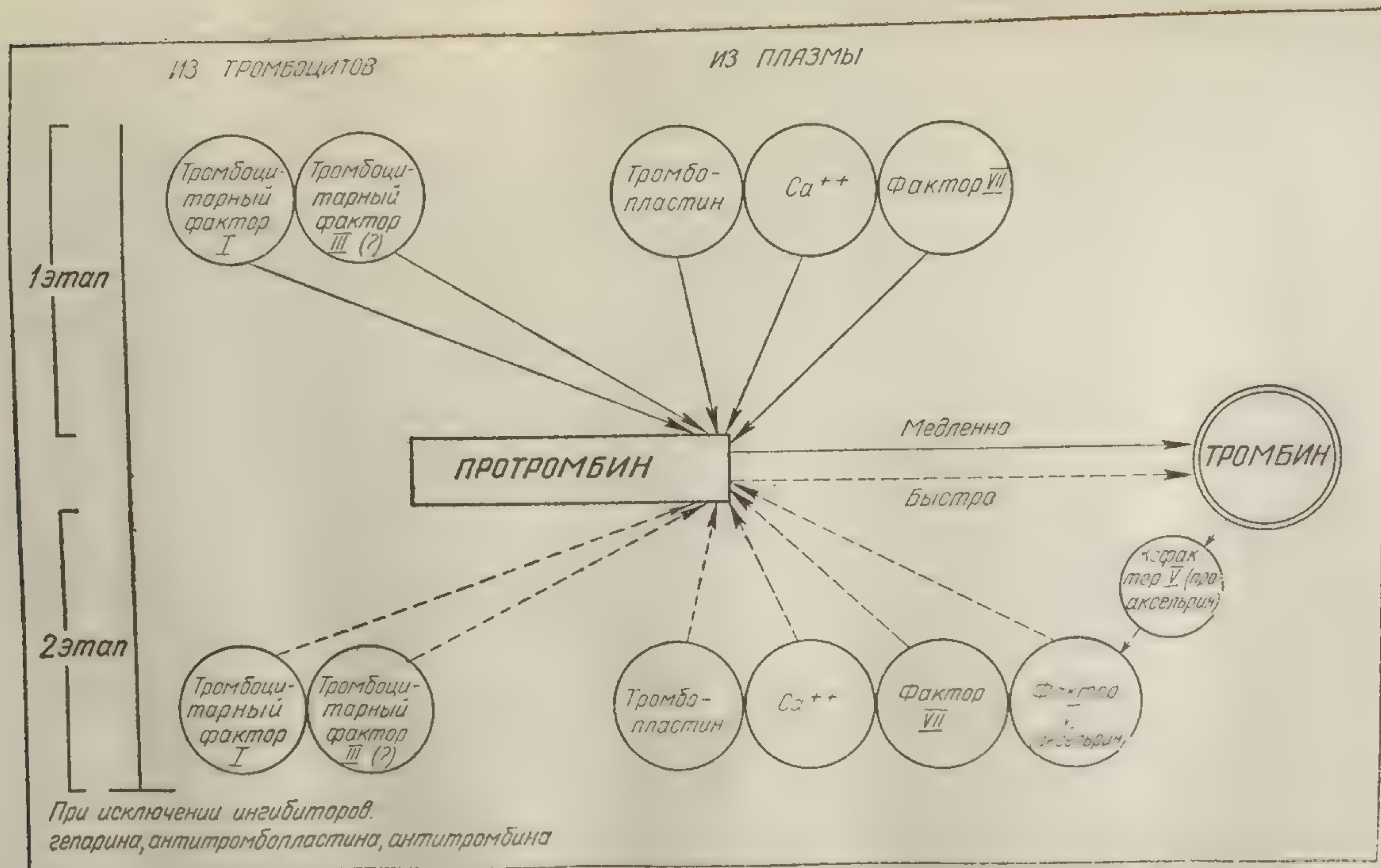


Рис. 3. Превращение протромбина в тромбин (2)



ГЛАВА VII

ФИБРИНОГЕН И ФИБРИН

ФИБРИНОГЕН

Все рассмотренные сложные превращения, приведшие к образованию тромбина, направлены в конечном итоге на выпадение нитей фибрина и образование сгустка, что происходит в результате взаимодействия тромбина и фибриногена.

Состав фибриногена. Фибриноген представляет собой белок плазмы, переходящий в нерастворимую форму под влиянием тромбина. Фибриноген относится к глобулинам и, по данным Тристрам (G. Tristram, 1953), в его состав входят следующие аминокислоты (в %):

Общий азот	16,90	Серин	7,00
Аланин	3,70	Треонин	6,10
Валин	4,10	Цистин 2	2,30
Глицин	5,60	Цистеин	0,40
Лейцин	7,10	Метионин	2,60
Изолейцин	4,80	Аргинин	7,80
Пролин	5,70	Гистидин	2,00
Фенилаланин	4,60	Лизин	9,20
Тирозин	5,50	Аспарагиновая кислота	13,10
Триптофан	3,30	Глютаминовая кислота	14,50

Помимо аминокислот, в составе фибриногена имеются гексозы и глюкозаминны (S. Szara, D. Bagdy, 1953), причем первого содержится 1,32%, а глюкозаминов — 1,04% (Z. Stary, F. Bursa, S. Anhegger-Lisie, 1953). В препаратах фибриногена имеется и холестерин, количество которого в значительной мере зависит от метода приготовления фибриногена (М. Н. Благоразумова, 1951).

Методы приготовления фибриногена. Существует большое количество самых различных методов получения фибриногена. Большая группа из них основывается на высаливании фибриногена. Для этой цели применяются разные соли: хлористый натрий (Гаммерстен, 1879, 1904), сернокислый натрий (Е. Д. Хо-

дорова, 1950), сернокислый аммоний (H. Neutrath, J. Dees, H. Fox, 1943), фосфорный буфер (L. Iagues, 1943).

Сравнительная оценка препаратов фибриногена, приготовленных разными авторами, привела Эвери и Мёнро (A. Avery, F. Munro, 1948) к заключению, что фибриноген, полученный по методу фосфорного буфера, чище, чем препараты фибриногена, осажденные сульфатом аммония и хлористым натрием.

Другая группа методов построена на принципе осаждения фибриногена эфиром и спиртом (J. Edsall, 1950; R. Keckwick, M. Mackay, M. Nance, B. Record, 1955). Последним, применившим метод осаждения фибриногена эфиром, удалось получить очень чистые препараты.

Получению чистых препаратов фибриногена способствовало предварительное удаление из раствора протромбина и некоторых других факторов свертывания путем адсорбции (Ouren, 1947).

Препарат высокой чистоты удалось получить Лаки (1942), Уэр, Гест и Сигерс (1947), Лоранд (1952).

Имеются разные варианты методик получения фибриногена (Мелланги, 1909, 1930; P. Morrison, I. Edsall, S. Miller, 1948; I. Ferry, S. Shulman, I. Foster, 1952; Лаки, 1951; A. Clauss, 1957), применение которых в значительной мере определяется задачами исследования.

Свойства фибриногена. Молекулярный вес фибриногена равен 400 000—500 000, длина 700—1000 Å, ширина — 30—50 Å (L. Nanninga, 1946; I. Edsall, I. Foster, H. Scheinberg, 1947; K. Bailey, F. Bettelheim, 1955).

Исследование бычьего фибриногена при рассеянном свете (S. Katz, K. Gutfreund, S. Shulman, Y. Ferry, 1952) дало возможность установить его молекулярный вес, который оказался равным 340 000 ± 20 000 и палочковую длину, равную 520 Å, в отличие от 650 Å для эллипсоидной длины молекулы фибрина.

Установленный Катц и другими молекулярный вес фибриногена совпадает с данными Уэр, Гест и Сигерса (1947), а также Шульман (S. Shulman, 1953), считающих, что молекулярный вес фибриногена не превышает 330 000 ± 10 000. Если он выше, то следует предположить, что в препарате присутствует некоторое количество продукта его полимеризации (A. Ware, G. Lanchantia, 1954).

Длина молекулы фибриногена, по определению Коу, Онслей, Стронг, Хьюдже, Армстронг (E. Cohn, J. Oncley, L. Strong, W. Hughes, H. Armstrong, 1944), равна 900 Å.

А по данным Холл (C. Hall, 1949), молекулы фибриногена нитевидные и имеют длину от 200 до 1100 Å. Ширина волокон определяется в 30—40 Å.

Существующая в литературе разноречивость в отношении молекулярного веса и длины молекул фибриногена, видимо, объясняется применением разных методик и их несовершенством.

Хоуп и Портер (C. Hawn, K. Porter, 1947) с помощью электронного микроскопа установили, что структурной единицей сгустка является удлиненное волокно.

Сплетаясь, волокна образуют трехразмерную сеть. Если сгусток образован при рН 8,5, большинство волокон одиночно и редко сливается. При рН 7,6 образуется больше соединенных волокон.

Отмечено, что при уменьшении рН скорость к образованию боковых связей возрастает.

Характерной особенностью всех сгустков является поперечная исчерченность волокон. Периодичность этой исчерченности постоянна и равна 250 Å.

Описывая природу фибриногена, Бейли и Беттельгейм (K. Bailey, F. Bettelheim, 1955) указывают, что фибриноген представляет собой глобулин с кислой изоэлектрической точкой рН 5,5, что полностью совпадает с данными Нордбё (R. Nordbö), представленными еще в 1927 г.

Согласно Бейли, Эстбури и Рёдэлл (K. Bailey, W. Astbury, K. Rudall, 1943), фибриноген относится к группе миозин-кератин.

Количество фибриногена в организме. Помимо плазмы крови, фибриноген обнаружен в лимфе и в костном мозгу. Фибриногена в крови человека содержится в пределах 0,28—0,44% (А. А. Ковалевский, 1949), Б. П. Шведский (1934) допускает более широкий диапазон колебаний содержания фибриногена у здорового человека, определяя его количество в пределах 0,279—0,496%.

Видовая специфичность фибриногена. Существование видовой специфичности фибриногена нельзя считать окончательно доказанным. В пользу наличия видовых отличий доказательства представили Сигерс и Шмидт (1942), наблюдавшие колебание времени свертывания оксалатной плазмы разных животных, Бурстейн и Гюанан (M. Burstein, A. Guinand, 1954) показали, что кривая времени коагуляции при сопоставлении с рН характерна для фибриногена каждого вида млекопитающих.

Противоположной точки зрения держатся Б. А. Кудряшов, Л. И. Муравьева, П. Д. Улитина (1953), не обнаружившие видового отличия фибриногена и тромбина.

Содержание фибриногена в крови различно у разных видов. А. В. Васильев (1948) приводит следующие средние данные (в %):

Лошадь	0,34	Бык	0,75
Собака	0,60	Баран	0,36
Свинья	0,65		

Синтез фибриногена в организме. Общеизвестно, что фибриноген в организме синтезируется печенью. Этим не исключается возможность его образования и в некоторых других органах.

В пользу этого дополнительные доказательства представили Н. С. Джавадян (1954) и И. И. Васелкин, В. С. Ильин и З. А. Чаплыгина (1955). Последние считают, что местом образования фибриногена является печень, а разрушения — легкие. Они допускают, что разрушение фибриногена обусловлено особым ферментом — фибринокиназой, которой легкие наиболее богаты.

Торчиглиани (A. Torcigliani, 1954) показал влияние надпочечников на концентрацию фибриногена в крови. Оказалось, что после удаления надпочечников у крыс количество фибриногена немедленно увеличивается в 1,5—2,0 раза.

Переход фибриногена в фибрин. Превращение фибриногена в фибрин происходит в две фазы: первая фаза характеризуется ферментативными процессами, протекающими между фибриногеном и тромбином. В результате этого взаимодействия в крови появляется промежуточный продукт — предшественник фибрина, получивший название фибрин-мономера, профибрина, или фибрин-пептида. Во второй фазе имеет место физико-химический процесс, в результате которого фибрин-мономер превращается в фибрин.

Мнение о двухфазном характере превращения фибриногена в фибрин было высказано еще А. Шмидтом.

Последние 20 лет принесли много новых фактов, подтверждающих эту точку зрения. Значительный прогресс наступил, когда удалось разделить обе фазы.

Несколько способов дают возможность затормозить вторую фазу, не препятствуя или чуть замедляя протекание первой фазы.

Еще в 1937 г. Мейснер и Вёлиш (J. Meissner, E. Wöhlisch) обнаружили тормозящее действие мочевины на образование фибрина. А год спустя Дибольд и Юлинг (W. Diebold, L. Lühling, 1938) установили, что 15—20-процентный раствор мочевины не препятствует протеканию первой фазы, т. е. действию тромбина на фибриноген, но полностью обрывает образование сгустка фибрина, т. е. вторую фазу.

Тормозящее влияние мочевины, а также салициловокислого натрия и роданистого калия наблюдали Е. Л. Ходорова (1950), Е. А. Белицер, Е. Л. Ходорова (1952), Моммартс (1945), Майнланд (1950) и др. Моммартс показал, что если реакция среды сдвинута в кислую сторону от изоэлектрической точки фибриногена, то процесс превращения фибриногена в фибрин обрывается на фазе образования профибрина и вторая фаза не наступает. Как им выяснено, фибриноген заряжен отрицательно, тромбин — положительно, а профибрин (фибрин-мономер) имеет положительный заряд, а профибрин (фибрин-мономер) имеет положительный заряд. Помимо изменения рН, для разделения фаз им были применены нейтральные соли, которые угнетают вторую фазу, не влияя на первую.

Двухэтапность превращения фибриногена в фибрин, а также разный характер процессов, протекающих в эти фазы, были показаны в опытах с подбиранием.

Оказалось, что подирование фибриногена полностью прекращает его превращение в фибрин-мономер, а подирование продукта первой фазы — фибрин-мономера не оказывает влияния на его дальнейшее превращение в фибрин (В. А. Блицер и Я. В. Белик, 1953, 1955; Лаки и Майэлайи, 1949; Майэлайи и Лаки, 1952).

Убедительные доказательства двухфазного характера перехода фибриногена в фибрин представлены В. А. Белицер и Я. В. Белик (1953), Я. В. Белик (1955). В предпринятых им исследованиях применялась плазма бычьей крови, из которой предварительно был удален протромбин. Ферментативная фаза проводилась при помощи тромбина в плазме, содержащей 20% мочевины, т. е. в условиях, когда образование фибрина исключено. Добавление гепарина к такой плазме полностью связывало тромбин и прекращало образование фибрин-мономера.

Полимеризация же фибрин-мономера, т. е. вторая фаза, наблюдалась, когда тромбин был полностью парализован.

Следующим доводом в пользу двухэтапности образования фибрина является то, что первая и вторая фазы протекают при разных температурных коэффициентах (В. А. Белицер, Е. Л. Ходорова, 1952).

В настоящее время наличие двух фаз в образовании фибриногена: первой — ферментативной и второй — физико-химической, находит дополнительное подтверждение во многих работах (Лаки и Моммэрте, 1945; Лаки и Майэлайи, 1949; Лайонс, 1945; P. Ehrlich, S. Shulman, J. Ferry, 1952; Ферри и Шулман, 1949; J. Ferry, S. Shulman, K. Gutfreund, S. Katz, 1952; Лаки, 1951; Майэлайи и Лаки, 1952; S. Katz, K. Gutfreund, S. Shulman, J. Ferry, 1952; S. Katz, S. Shulman, J. Tinoco, J. Billick, K. Gutfreund, J. Ferry, 1953; E. Kaplan, 1954; S. Shulman, J. Ferry, J. Tinoco, 1953; S. Sherry, W. Troll, H. Gluck, 1954).

Ферри (1952, 1954) выдвигает новое представление о трехэтапном превращении фибриногена в фибрин. В 1954 г. Ферри внес коррективы в предлагаемую им ранее схему (рис. 4).

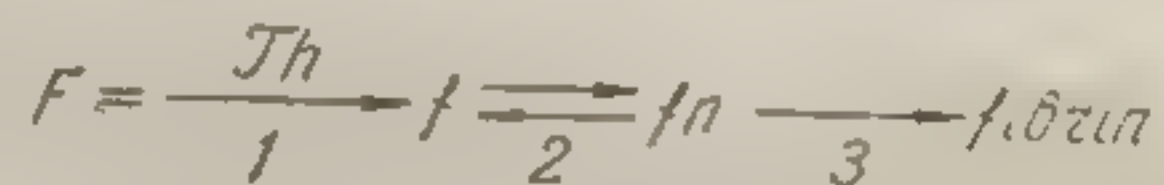


Рис. 4. Превращение фибриногена в фибрин по Ферри:

1 — прямое действие тромбина; 2 — частичная полимеризация, которая является легко обратимым процессом; 3 — дальнейшая полимеризация и образование фибрина.
F — фибриноген, Th — тромбин, f — фибрин-мономер, fn — полимеры от фибрин-мономера

Первая фаза, по Ферри, является ферментативной, когда под влиянием тромбина образуется фибрин-мономер. Затем следуют две физико-химические фазы, когда действие тромбина не сказывается.

Во вторую фазу происходит частичная обратимая полимеризация, когда фибрин-мономер превращается в промежуточное вещество, а в третью — дальнейшая полимеризация необратимого характера с выпадением фибрина.

Ферри удалось разделить тормозить вторую и третью фазы: вторую — изменением среды ниже pH 5,1 и выше 10,0, когда полимеризация невозможна (Майэлайн, 1954), а третью фазу — гексаметиленгликолем.

Точку зрения о трехэтапном процессе образования фибрина и о полимеризации как об основном механизме на втором и третьем этапах превращения разделяют Беттельгем и Бейли (1954), Майэлайн (1954), Донелли, Ласковский, Нотлей и Шерага (T. Donnelly, M. Laskowsky, W. Notley, H. Scheraga, 1955), Ласковский, Донелли, Ван-Тин, Шерага (M. Laskowsky, T. Donnelly, B. Van-Tyn, H. Scheraga, 1956).

Первая фаза превращения фибриногена в фибрин. Ферментативный характер первой фазы, установленный еще А. А. Шмидтом, не вызывает сомнений. Между тем механизм действия тромбина до сих пор не ясен. Три принципиальных направления в трактовке характера взаимодействия тромбина и фибриногена имеют своих сторонников в современной литературе.

Одна группа рассматривает превращение фибриногена под влиянием тромбина как результат денатурации, вторая группа рассматривает этот процесс как результат окисления, а третья — считает действие тромбина гидролитическим. Рассмотрим вкратце эти направления. Сторонники представления о превращении фибриногена в фибрин как процесса денатурации основываются на том, что фибрин и фибриноген, денатурированный нагреванием, по виду сходны между собой. Тромбин рассматривается как специфический денатурирующий фермент и даже предложено назвать его денатуразой (Фишер, 1934; Апитц, 1938; U. Еввеске, 1940). Суть этой теории, сформировавшейся усилиями Вёлиша и Юлинга (E. Wöhlisch, L. Lühling, 1938), Вёлиша (1940), сводится к тому, что тромбин играет каталитическую роль в денатурации фибриногена. Но эта теория встречает и весьма серьезные возражения. Возражая этой теории, Моммэртс (1945) указывает, что фибриноген — лабильный белок с анизометрической молекулой, имеющей тенденцию к образованию геля, который формируется при уменьшении растворимости и наступлении преципитации, а это происходит как при высаливании, денатурации, так и под воздействием тромбина.

Против денатурационной теории превращения фибриногена в фибрин возразили В. А. Белицер и Е. Л. Ходорова (1952), Е. Л. Ходорова (1950), давшие сравнительную оценку действий на фибриноген тромбина и денатурирующих факторов — нагревания и высоких концентраций мочевины. В нескольких

сериях опытов было установлено наличие отличий между денатурированным фибриногеном и фибриногеном, свернувшимся под воздействием тромбина.

Трактовка превращения фибриногена в фибрин как окислительного процесса была дана Баумбергером (Baumberger, 1941) и в настоящее время усиленно развивается Лайонсом (1945, 1952, 1954).

Суть этой теории сводится к тому, что в первом этапе под воздействием одного из компонентов тромбина происходит освобождение блокированных в фибриногене тиоловых групп; второй этап характеризуется окислительными процессами, в результате чего белок с группой SH превращается в белок с дисульфидной связью — $S-S$ —, т. е. в фибрин.

Лайонс допускает наличие четырех гипотетических веществ: двух видов тромбина — тромбин А и тромбин В и двух видов фибриногена — фибриноген А и фибриноген Б. Превращение фибриногена начинается со взаимодействия тромбина А и фибриногена А, в результате образуется фибриноген В, который под влиянием тромбина В переходит в фибрин.

Фибриноген В, приготовленный из старой стерильной плазмы, предварительно обработанной кальций-фосфатом, в отличие от фибриногена А, содержит сравнительно большое количество тиоловых групп. С 2-метил-1,4 нафтохиноном образует гель, неотличимый под микроскопом от фибрина. Действие 2-метил-1,4 нафтохинона заключается в окислении тиоловых групп.

В пользу наличия фибриногена В приводится тот довод (H. Summner, R. Lyons, 1948), что не все образцы плазмы свертываются под влиянием 2-метил-1,4 нафтохинона, а только те, где фибриноген А превратился в фибриноген В.

Косвенным доводом в пользу образования дисульфидных связей является и ускорение свертывания крови, наступающее под воздействием 2-метил-1,4 нафтохинона.

Предположение об окислительном характере процессов, протекающих под влиянием тромбина, нашло поддержку со стороны Баррона (E. Barron, 1951), Бейли, Беттельгейм, Лоранд и Миддлбрук (K. Bailey, F. Bettelheim, L. Lorand, W. Middlebrook, 1951), Лоранд (1952, 1954). Однако процесс окисления последний представляет несколько иначе: тромбин действует на глицин-пептидные связи с образованием фибрин-пептида. Образование фибрин-пептида сопровождается потерей фибриногеном отрицательного заряда, что является условием дальнейшей полимеризации и образования фибрина.

Этот процесс (по Лоранду) схематически показан на рис. 5.

Биггс и Макферлан (1957) склоняются к признанию окислительной теории, считая, что превращение фибриногена в фибрин протекает в три этапа: на первом этапе отщепляются кислые группы, на втором происходит полимеризация молекул,

а на третьем — натуральный ступок укрепляется — S—S — связями под влиянием кальция и других факторов крови.

Окислительная теория превращения фибриногена в фибрин встречает серьезные возражения в силу того, что данные, полученные В. А. Белицер и Я. В. Белик (1955), показывают возможность образования фибрина после обработки фибрин-мономера веществами, блокирующими его сульфгидральные группы.

В 1888 г. А. Корольчук высказал мнение, что переход фибриногена в фибрин есть процесс гидролитический. В настоящее время многие исследователи склоняются к этому взгляду.

Весьма подробно этот вопрос разработал Лаки с сотрудниками (Лаки и Майзлайн, 1949; Майзлайн, 1950, 1954; Лаки, 1951; К. Laki, R. Steiner, 1952; Лоранд и Миддлбрук, 1952; Лоранд, 1950; Лаки, 1953; Беттельгейм и Бейли, 1952).

Переход фибриногена в фибрин представляется двухэтапным.

На первом этапе протекает ферментативный процесс, катализируемый тромбином, характеризующийся отщеплением одного или нескольких пептидов от молекулы фибриногена. Наличие пептидов, а также то обстоятельство, что молекула фибрина имеет отличную от молекулы фибриногена изоэлектрическую точку, дают основание считать, что тромбин действует на пептидные связи. На втором этапе происходит полимеризация.

На вопрос о том, на какую часть молекулы фибриногена действует тромбин, попытались ответить Тинко и Ферри (I. Tinco, J. Ferry, 1954), показав, что участок, на который направлено действие тромбина при активации фибриногена, расположен на одинаковом расстоянии от обоих концов молекулы.

По Ферри (1952, 1954), под влиянием тромбина происходит гидролиз пептидных связей, в результате чего от центра молекулы фибриногена отщепляется резко отрицательно заряженный пептид. Остаются положительные заряды, что приводит к полимеризации, т. е. к образованию геля.

Выяснению характера реакции, протекающей при переходе фибриногена в фибрин, посвящены исследования Шерага и Нимс (H. Scheraga, L. Nims, 1952), изучивших влияние рентгеновских лучей на раствор фибриногена. Они исходили из того, что разрушающее действие ионизирующего излучения на крупные молекулы привело к углублению наших знаний о молекулярной структуре ферментов, вирусов и бактериофагов, и поэтому допускали, что действие ионизирующего излучения на раствор фибриногена может дать ценные сведения о нем.

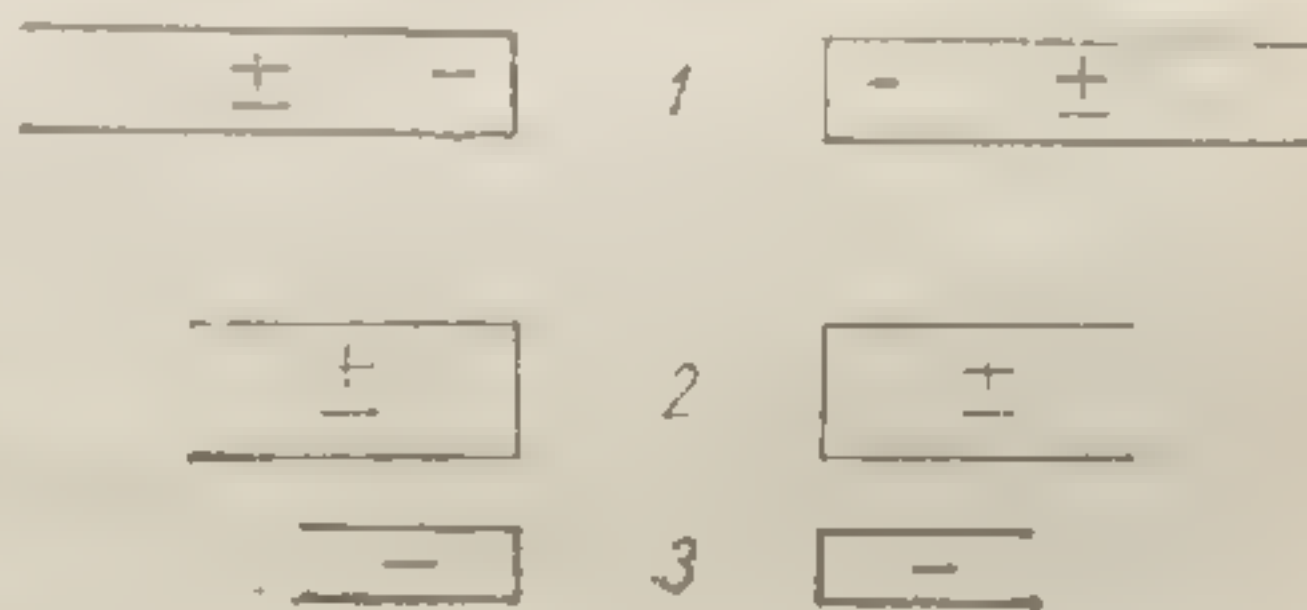


Рис. 5. Процесс окисления под влиянием тромбина по Лоранду. Положительный заряд (+), отрицательный заряд (-). Фибриноген до (1) и после (2) действия тромбина. Отщепление пептида (3)

Предпринятые ими опыты показали, что облучение раствора фибриногена приводит как к фрагментации, так и к полимеризации первоначальной молекулы фибриногена. Облученный раствор характеризуется повышенной вязкостью и при больших дозах превращается спонтанно в гель.

Несмотря на выраженные изменения в структуре фибриногена, возникшие под влиянием рентгеновских лучей, он сохраняет способность превращаться в фибрин при добавлении тромбина. Это позволяет считать, что продукты расщепления, возникшие в результате облучения рентгеновскими лучами, сохраняют группы, необходимые для процесса свертывания.

Кoenig и Perrings (V. Koenig, J. Perrings, 1952), Райсер и Рётман (P. Rieser, R. Rutman, 1956, 1957) отмечают, что изменения, вызванные облучением в молекуле фибриногена, не нарушают ее способности свертывания, хотя время свертывания несколько удлиняется.

Мы уже указывали на данные (Лоранд и Миддлбрук, 1952), согласно которым действие тромбина на молекулу фибриногена приводит к расщеплению глицин-пептидных связей с образованием фибрина и пептида, названного фибрин-пептидом.

Изучение бычьего фибрин-пептида показало, что его ультрафиолетовый спектр в водном растворе указывает на отсутствие тирозина и триптофана. Хромограммы не выявили свободных аминокислот в препарате, но в гидролизате пептида содержится ряд аминокислот, в том числе аргинин, лизин, фенилаланин, валин, аланин, треонин, серин и др.

Молекулярный вес фибрин-пептида составляет 2200. Изoeлектрическая точка находится при pH 3,3.

Бэгби и Сдара (D. Bagby, S. Szara, 1955) показали, что, помимо фибрин-пептида, образуются еще и полисахариды.

Формирование сгустка фибрина оказалось процессом более сложным, чем представлялось до работы Лоранд (1950). При изучении сгустков фибрина выяснилось, что нормальный физиологический сгусток плазмы не растворим в мочеvine, тогда как сгусток, полученный при действии очищенного тромбина на очищенный фибриноген, легко растворяется в мочеvine. Далее было установлено, что для образования нерастворимого сгустка к очищенному тромбину и фибриногену необходимо добавить термолабильный компонент сыворотки и кальций.

Отличие этих двух сгустков обусловлено тем, что для формирования сгустка плазмы, помимо фибриногена и тромбина, необходимо наличие сывороточного фактора, названного фибрин-стабилизирующий фактор (ФСФ), и ионов кальция. Этот процесс показан на рис. 6.

Таким образом, по Лоранду, под воздействием тромбина фибриноген расщепляется на фибрин (растворимый в мочеvine) и фибрино-пептид и уж затем при взаимодействии фиб-

рина, фибринстабилизирующего фактора и кальция формируется сгусток плазмы.

Известно, что сгусток плазмы, нерастворимый в мочевины, растворяется в смеси, состоящей из 1-процентного раствора этилендиолукислоты и 30% мочевины, что заставляет предположить участие — S—S — группы в образовании сгустка.

Механизм действия компонента плазмы, именуемого фибринстабилизирующим фактором, неясен. Предполагается, что фибринстабилизирующий фактор действует подобно цементующему веществу между единицами фибрина.

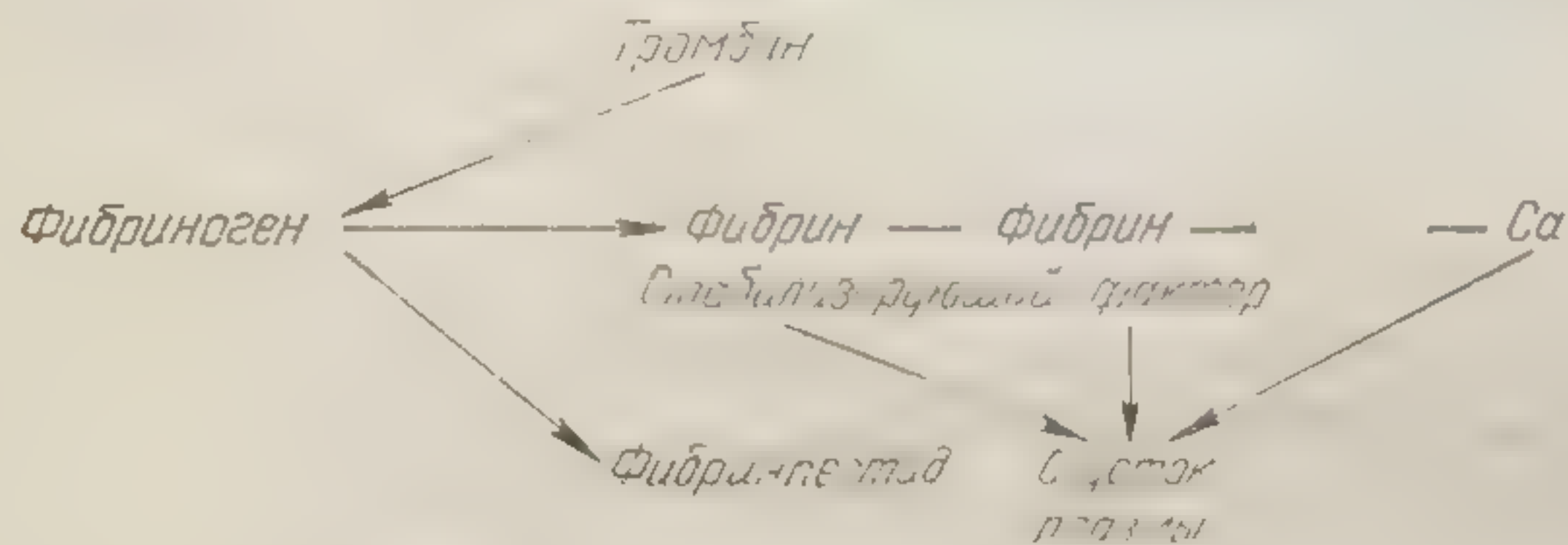


Рис. 6. Формирование сгустка

Фибринстабилизирующий фактор сохраняет свою активность неделями при температуре 0°C, при комнатной температуре инактивируется в течение двух-трех дней. При нагревании сыворотки до 60°C в течение десяти минут он разрушается.

Фибринстабилизирующий фактор может быть отделен от фибриногена и содержится в глобулиновой фракции плазмы. Активность фибринстабилизирующего фактора сыворотки значительно ниже, чем плазмы (L. Lorand, R. Dickenson, 1955).

На наличие специального фактора, ускоряющего ферментативное превращение фибриногена в фибрин, указывает Ратнофф (O. Ratnoff, 1954).

Отмечается линейная зависимость между концентрацией тромбина и скоростью образования фибрина (D. Waugh, B. Livingstone, 1951) и что уменьшение концентрации тромбина приводит к формированию более широких волокон фибрина (R. Greene, 1955).

Вторая фаза превращения фибриногена в фибрин. Этот этап формирования фибрина протекает как физико-химический процесс. Эта стадия рассматривается как процесс полимеризации фибрин-мономера в фибрин.

Связи, возникающие при полимеризации фибриногена, многие исследователи рассматривают как межмолекулярные (В. А. Белицер и Е. Л. Ходорова, 1953; Донелли, Лясковский, Нотлей, Шерага, 1955; Майэлайн, 1950; Моммэртс, 1945).

Пользуясь методом изменения pH во время процесса свертывания, Майэлайн (1950, 1954) делает попытку выявить

природу белковых групп, участвующих в этой реакции. Им показано, что в полимеризации участвуют две группы фибриногена. Первая группа с рН 7,0 и вторая группа с рН 8,2.

Наличие двух форм фибриногена подтверждает Лаки. Он полагает, что полимеризация обусловлена амино или фепольными группами.

Изучение электрофоретической подвижности, предпринятое Майзлайн, показало, что превращение фибриногена в фибрин сопровождается изменением электрофоретической подвижности и сдвигом изоэлектрической точки.

Моммэртс (1945) склонен допустить, что в процессе желатинизации фибриногена при превращении его в фибрин играет роль процесс коацервации¹, так как эта стадия, в отличие от первой, угнетается нейтральными солями.

Изменения молекулярного веса и длины частиц фибриногена при превращении его в фибрин были прослежены при помощи рассеянного света Стейнер и Лаки (1951).

Оказалось, что в начале этого процесса происходит увеличение частиц, а затем уже изменение молекулярного веса. Выясняя значение реакции среды, авторы установили, что при рН 8,4 частицы фибриногена при завершении реакции в среднем становятся в 3 раза больше исходной величины. Средний же молекулярный вес увеличивается в 7 раз.

Авторы приходят к заключению, что вначале образуется ассоциация частиц, соединенных копец в копец, затем из двух таких ассоциаций образуют соединение бок в бок. Для соединения молекул копец в копец оптимальный рН равен 6, а для соединений молекул бок в бок — 8,5.

Возникновение между молекулами фибриногена связей копец в копец под электронным микроскопом наблюдали ван Цандт и Портер (H. van Zandt, K. Porter, 1947), Портер и ван Цандт (1949).

ФИБРИН

Пити фибрина, выпадающие в результате действия тромбина на фибриноген, образуют основу формирующегося тромба, завершая тем самым процесс свертывания крови. Физиологическое значение фибрина этим не исчерпывается.

К характеристике фибрина надо добавить его способность адсорбировать тромбин и тем самым извлекать его из свертывающейся системы крови уже на ранних этапах этого процесса.

Свойство фибрина поглощать свежее образующийся тромбин препятствует возникновению аутокаталитического процесса свертывания. Таким образом, фибрин является главным физио-

¹ Коацервацией называется процесс слияния оболочек нескольких частиц, ведущий к образованию оводненных хлопьев или капель.

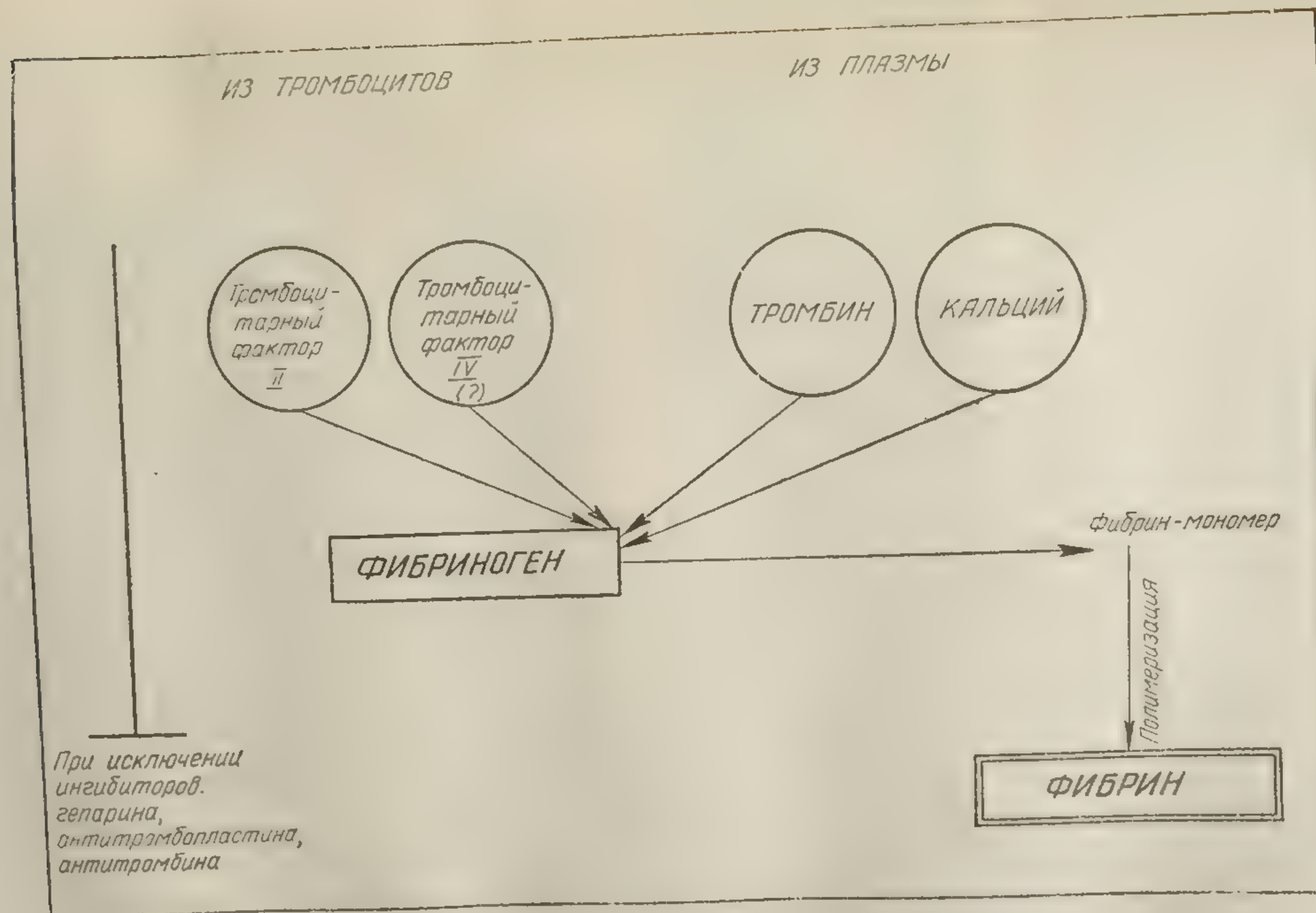


Рис. 7. Превращение фибриногена в фибрин

логическим антитромбином. Квик и Фавр-Гилли (1949), пользуясь плазмой, обработанной трикальцийфосфатом, определили остаточную активность протромбина в сыворотке и установили, что на начальном этапе свертывания лишь небольшое количество протромбина превращается в тромбин. Под действием образовавшегося тромбина появляются нити фибрина, которые, имея большую адсорбционную поверхность, поглощают образующийся тромбин, чем препятствуют аутокаталитическому процессу. Но наконец наступает момент, когда фибрин насыщается тромбином, следствием чего является повышение концентрации тромбина в крови. Теперь уже происходит усиленный распад кровяных пластинок, и процесс приобретает аутокаталитический характер. При этом резко ускоряется потребление протромбина.

Авторы считают, что благодаря тому, что сгусток фибрина является главным физиологическим антитромбином, и происходит локализация физиологического тромбоза в поврежденных сосудах.

Состав фибрина лишь незначительно отличается от состава фибриногена. Что же касается свойств, то между фибриногеном и фибрином имеются резкие различия по растворимости, по зоне изоэлектрической точки. Имеются существенные различия между фибрином, полученным от чистого раствора фибриногена и из плазмы.

Регуляция количества фибриногена в крови. Данные о влиянии первой системы на концентрацию фибриногена в крови в связи с процессом свертывания немногочисленны. Имеется указание (Плященко, 1956), что перерезка веточек блуждающего нерва, иннервирующих печень, ведет к повышению концентрации фибриногена. По данным А.Т. Стецюра (1938), кровопускание у животных вызывает повышение концентрации фибриногена в крови, что объясняется изменением возбудимости симпатического отдела вегетативной нервной системы. Между тем М. К. Девальд (1950) при кровопускании наблюдала понижение содержания фибриногена в крови. Повреждение больших полушарий или коры головного мозга также вызывает изменение содержания фибриногена.

В заключение мы приходим к выводу, что превращение фибриногена в фибрин проходит через две фазы: ферментативную и физико-химическую. В первой фазе под влиянием тромбина образуется промежуточное вещество — фибрин-мономер, которое во вторую фазу полимеризуется в фибрин. Превращение фибриногена в фибрин показано на рис. 7.



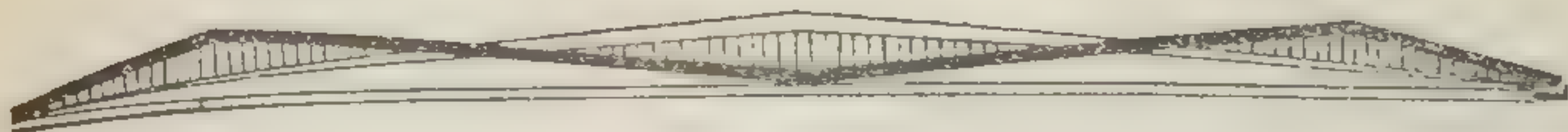
Выпадение
логический пр
включить в си
ших в нормал
рином. Хотя
усиленные
в нормально
Некоторые
предлагают р
вания¹.

В свое вре
сгустка пред
первую фазу
J. Ferguson, B
жи и развит
ся самостояте

Значение
сгустка предст
выпадение ни
мировавший
выдавливают
и Макферлан
щается на 95
водного стол
часов.

Физиолог
Фовин (1921)
маясь, стян
собственно
мощность с
под сомнени

¹ Первой
связи фибр



ГЛАВА VIII

РЕТРАКЦИЯ КРОВЯНОГО СГУСТКА

Выпадением нитей фибрина можно было бы считать физиологический процесс свертывания крови законченным, если не включить в систему свертывания еще два процесса, протекающих в нормальной крови: ретракцию кровяного сгустка и фибринолиз. Хотя и имеются разногласия, но существуют довольно убедительные доводы, что эти два процесса имеют отношение к нормально протекающему процессу свертывания.

Некоторые авторы (Дейтш, 1955, R. Kadlubowski, 1955) предлагают ретракцию сгустка считать третьей фазой свертывания¹.

В свое время была высказана точка зрения, что ретракция сгустка представляет собой не самостоятельный процесс, а первую фазу фибринолиза (J. Roskam, 1927; R. Hirose, 1934; J. Ferguson, B. Erikson, 1939). Это мнение не получило поддержки и развития; в настоящее время ретракция сгустка считается самостоятельным процессом.

Значение ретракции сгустка. Формирование кровяного сгустка представляет собой процесс, началом которого является выпадение нитей фибрина, а концом — ретракция сгустка. Сформировавшийся кровяной сгусток сокращается, сжимается и выдавливает некоторое количество сыворотки. По данным Бигге и Макферлан (1957), сгусток плазмы в течение 1 часа сокращается на 95% в объеме, создавая давление только в 10–20 мм водного столба. Процесс ретракции сгустка длится несколько часов.

Физиологическое значение ретракции до сих пор не ясно. Фонно (1921) высказал мнение, что сокращающийся сгусток, сжимаясь, стягивает края поврежденного сосуда и тем самым способствует гемостазу. Но сила сгустка настолько мала, что возможность стягивания стенок сосудов сгустком крови берется под сомнение.

¹ Первой фазой считается образование тромбина, а второй — формирование фибрина.

Считается, что благодаря ретракции сгусток становится более плотным и образовавшийся тромб более надежным.

Квик (1950) высказал мнение, что сыворотка, выжимаемая при ретракции, богата тромбином и поэтому способствует дальнейшему местному развитию тромбоза и тем самым укреплению тромба.

Факторы ретракции сгустка. На ход ретракции сгустка влияет ряд факторов: тромбоциты, концентрация тромбина и фибриногена, форменные элементы крови, а также температура и реакция среды. Рассмотрим значение этих факторов.

На роль тромбоцитов в ретракции кровяного сгустка впервые обратил внимание Гайем (1878). В опытах с лошадиной кровью он показал, что ретракция сгустка отсутствует, если тромбоциты из крови удалены.

Квик, Шэнбёрдж и Стефанини (1949) установили наличие прямой зависимости между количеством тромбоцитов и ретрактивным процессом. Розенталь и Бенедек (1950) обратили внимание на то обстоятельство, что при ретракции сгустков значение имеет не только наличие и количество пластинок, но и их полноценность. Важность функциональной полноценности пластинок при ретракции подчеркивается Гертертом (H. Hartert, 1952).

В последние годы высказывается мнение о наличии в тромбоцитах специального вещества, вызывающего ретракцию. Вначале эта функция приписывалась серотонину — сосудосуживающему веществу тромбоцитов. Однако одно обстоятельство с самого начала позволило усомниться в двойной значимости серотонина. Дело в том, что для начала ретрактивного процесса требуются целые тромбоциты, а серотонин освобождается только при их разрушении.

Необходимость присутствия целых тромбоцитов при ретракции показана многими исследованиями. Разрушение тромбоцитов нагреванием, охлаждением, рентгеновскими лучами, ультразвуком, антитромбоцитарной сывороткой и другим нарушает ретракцию (H. Werner, 1953; Экройд, 1949; Д. Л. Рубинштейн и М. П. Петрова, 1947).

Предполагается, что целостность тромбоцитов важна потому, что они своими псевдоподиями, выпускаемыми во время свертывания, схватывают и сближают нити фибрина. Это предположение находит подтверждение в исследованиях Грин (1955), установившего, что при ретракции сгустка ширина нитей фибрина не изменяется, а происходит их сближение с тромбоцитами.

Опыты, предпринятые Роватти (B. Rovatti, 1950) с ультразвуковым воздействием на тромбоциты, показали, что после ультразвукового воздействия плазма теряет ретрактивную способность пропорционально амплитуде колебаний и параллельно степени разрушения тромбоцитов.

Фонно (1951) тем же методом добился перехода серотонина из тромбоцитов в раствор. Этот раствор не стимулировал ретракцию. Раздробив путем ультразвукового воздействия тромбоциты на гиалиновое и зернистое вещества, Фонно показал, что зернистое вещество стимулирует свертывание, а из гиалинового образования формируется стимулятор ретракции.

Вещество тромбоцитов, стимулирующее ретракцию сгустка, получило название ретрактина, или ретрактозима.

Попытка выделить это вещество из тромбоцитов привела к обнадеживающим результатам (Мэгелини, Стефанини, 1956). Он был выделен путем экстрагирования из свежих и консервированных тромбоцитов человека и быка. Получен также из мозга, печени и селезенки. В плазме и в эритроцитах ретрактина не содержится, это говорит в пользу того, что в крови только тромбоциты являются его источником. Как полагают Мэгелини и Стефанини, ретрактин из тромбоцитов выделяется в активном виде и в дополнительных активаторах не нуждается.

По мнению Гартерт (1954), в тромбоцитах присутствует кофактор активирующего ретракцию вещества.

Лютер (1956) считает, что при «вязком метаморфозе» тромбоцитов из них освобождается белок («S» белок), обладающий ретрактивными свойствами. Существует определенная зависимость ретракции не только от количества тромбоцитов, но и от концентрации фибриногена. По данным Лундстена (E. Lundsteen, 1942), оптимальной концентрацией фибриногена при ретракции является 10 мг%.

Однако, по мнению Макферлан (1957), важна не столько концентрация фибриногена или абсолютное количество тромбоцитов, сколько соотношение числа тромбоцитов и концентрации фибриногена. Эта точка зрения обосновывается тем, что в случаях гиперфибриногемии, возникающей при некоторых заболеваниях (пневмония, желтуха), ретракция сгустка нарушена, несмотря на нормальное количество тромбоцитов, а в разбавленной плазме ретракция протекает нормально.

Квик и Хёсен (1950) показали необходимость определенных соотношений между концентрацией тромбина и фибриногена для нормального хода ретракции. Понижение концентрации тромбина при неизменном количестве фибриногена тормозит ретракцию; то же происходит при изменении концентрации фибриногена при оптимальном наличии тромбина.

Таким образом, видимо, для нормального хода ретракции сгустка необходима оптимальная концентрация тромбоцитов, тромбина и фибриногена. Нарушение одного из этих факторов влечет за собой изменение хода ретрактивного процесса вплоть до полного его торможения.

Высказано мнение (R. Fenichel, W. Seegers, 1957), что в ретракции принимает участие и активный фактор плазмы, относящийся к протейнам. При адсорбировании этого фактора карбо-

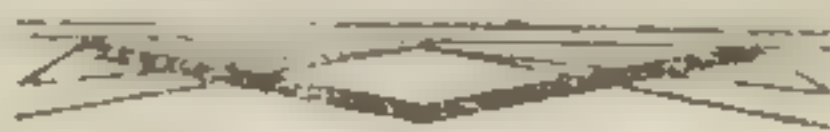
платом бария ретракции сгустка не происходит. Поэтому предполагается, что фактор ретракции возникает в результате взаимодействия фактора плазмы и субстанции тромбоцитов. Имеются доказательства (S. Marinkov, V. Karimagzija, 1956) о наличии сывороточного фактора ретракции.

Оптимум реакции при ретракции сгустка находится в пределах pH 6—8,2. Повышение pH задерживает ретракцию (Н. Рожанский, 1925; Ферри и Моррисон, 1947). Ретракции способствует смачиваемая поверхность (M. Guillot, A. Fichrer, 1957).

Температурный же оптимум, по Макферлану, находится в пределах 40°C. Причем интенсивность ретракции возрастает по мере повышения температуры (Макферлан, 1957). При нагревании выше 40°C ретракция уменьшается, а при 45°C полностью прекращается.

Определенное значение в опытах *in vitro* имеет размер, форма и поверхность сосуда. В маленьких сосудах процесс ретракции протекает сравнительно замедленно. Скорость появления сыворотки зависит также от ширины трубки. Покрытие поверхности стекла каллодием или силиконом задерживает ретракцию. В отношении парафина существуют разноречивые взгляды (H. Opitz, G. Matzdorff, 1921).

Итак, ретракция кровяного сгустка является нормальным физиологическим процессом. Важными факторами нормального протекания этого процесса являются тромбоциты, фибриноген и тромбин в определенных соотношениях, а также pH и температура среды. Не исключена возможность, что из тромбоцитов выделяется специальное вещество — ретрактин, стимулирующее ретракцию. Механизм и значение ретракции до сих пор полностью не раскрыты.



Образова
ля тся времени
происходит ф

В организ
вует другая с
тельно, и уд
существуют с
ные до конца

С 1893 г.,
блюдений впе
полизу, накоп
процесса.

Давно из
ности внезап
ность сверт
вами (Морав
R. Mole, 1948
кровь, раство
вторного свер
обратимые и

Потеря с
или резким
Появлени
не только по
определении

Высокая
выявлена п
S. Lewenson
ского вмеша
1946; З. А. Ч
змер, 1954),
farlane, J. P
1955), а та
1951).

ГЛАВА IX ФИБРИНОЛИЗ

Образовавшийся при свертывании кровяной сгусток является временным. В дальнейшем он растворяется и исчезает — происходит фибринолиз.

В организме наряду с системой свертывания крови существует другая система, направленная на растворение, а следовательно, и удаление сгустка. Между этими двумя процессами существуют определенные временные отношения, не выясненные до конца.

С 1893 г., когда Дастр (A. Dastre) на основании своих наблюдений впервые сформулировал и употребил термин «фибринолиз», накоплен большой материал, показывающий ход этого процесса.

Давно известны наблюдения, что трупная кровь, в особенности внезапно погибших людей и животных, теряет способность свертываться и обладает фибринолитическими свойствами (Моравиц, 1906; А. В. Русаков, М. Г. Скундина, 1935; R. Mole, 1948; J. Obersteg, 1954). Фибрин, помещенный в такую кровь, растворяется, а последующее добавление тромбина повторного свертывания уже не вызывает. Видимо, происходят необратимые изменения.

Потеря способности свертываться связана с исчезновением или резким понижением концентрации фибриногена в крови.

Появление фибринолитической активности крови является не только посмертным явлением, но наблюдается также и при определенных патологических или физиологических состояниях.

Высокая фибринолитическая активность крови у человека выявлена при кровотечениях, обширных ожогах (H. Tagnon, S. Lewenson, C. Davidson, F. Taylor, 1946), после хирургического вмешательства (Макферлан, 1937; Макферлан и Биггс, 1946; З. А. Чаплыгина, 1952, 1953; Т. И. Вольфсон и К. Ф. Краймер, 1954), после тяжелой мышечной работы (R. Biggs, R. Macfarlane, J. Pilling, 1947; Бидуел, 1953; G. Fearnley, R. Lackey, 1955), а также у студентов во время экзаменов (S. Truelove, 1951).

Во всех этих случаях решающее значение имеет функциональное состояние центральной нервной системы, что вытекает из экспериментов над животными. Шоковое состояние, вызванное разными агентами (L. Imperati, 1937; S. Rocha, S. Andrade, R. Teixeira, 1947; Т. И. Вольфсон, 1952, 1954; И. М. Хлебникова, 1954, 1955; S. Niewiarowski, J. Panasewicz, 1954), а также эпилептиформные судороги, вызванные электрическим раздражением (P. Fantl, S. Simion, 1948), неизменно сопровождаются появлением фибринолитической активности крови.

Чем же обусловлено появление фибринолитической активности крови во всех этих случаях?

Моравиц (1906) впервые привел доводы в пользу ферментативной природы этого процесса, он полагал, что в крови содержится неактивная форма специального фермента, который в определенных условиях активизируется.

В настоящее время ферментативная природа фибринолиза выяснена многочисленными исследованиями; фактор фибринолиза выделен из трупной крови и из тканей, изучены его свойства (В. С. Ильин, 1941, 1948, 1949, 1954; М. Я. Голованова, 1950, 1951, 1952, 1953, З. А. Чаплыгина, 1950).

Установлено, что **фибринолизин** (плазмин) — фермент, вызывающий фибринолиз, находится в крови в инактивированной форме, получившей название **профибринолизина** (плазминоген). Предполагается, что профибринолизин представляет собой фибринолизин в соединении с ингибитором, а активация происходит в результате отнятия или разрушения ингибитора.

Изучение процесса активации профибринолизина в эксперименте показало, что его активация может произойти под влиянием неорганических и органических веществ.

Из неорганических веществ мощным активатором является хлороформ, активирующее действие которого было выявлено еще в конце прошлого века (J. Denys, H. Marbaix, 1889; C. Delezenne, E. Pozerski, 1903). Оказалось, что сыворотка, обработанная хлороформом, проявляет резко выраженную фибринолитическую активность. Что же касается механизма действия хлороформа, то, по мнению Кристенсена (L. Christensen, 1947), он разрушает ингибитор, тем самым освобождая активный фибринолизин.

Из активаторов органического происхождения особое внимание было уделено трипсину (Т. Astrup, I. Sterndorff, 1952; Льюис и Фергюсон, 1952) и в особенности фактору бактериального фильтрата.

Подробными исследованиями (W. Tillett, R. Garner, 1933; J. Milstone, 1941; М. Kapean, 1944; Кристенсен, 1945; Т. Astrup, P. Permin, 1948; J. Lewis, J. Ferguson, B. Jackson, 1949; Льюис, Фергюсон, 1949, 1951) показано, что в фильтрате стрептококковой или стафилококковой культуры находится фактор,

способствующий появлению фибринолитической активности, названный стрептокиназой или стафилокиназой.

Под воздействием стрептокиназы получен активный фибринолизин (N. Bask, J. Amburg и др., 1958), введением в кровь которого уничтожались свежие сгустки (трехдневные) у экспериментальных животных.

Фибринолизин, активированный стрептокиназой, ультрафиолетовым облучением и лиофилизацией, свое оптимальное фибринолитическое действие проявляет при дозе: 3000 — 4000 ед кг при внутривенном введении собакам. Выяснено, что фибринолизин может оказать влияние на все 3 фазы свертывания крови: тромбопластинообразование, активизацию протромбина и образование фибрина (W. Coon, J. Duff, 1958).

Что же касается механизма действия стрептокиназы, то высказаны две противоположные точки зрения: одни полагают каталитический характер ее действия (L. Christansen, C. MacLeod, 1945), а другие, наоборот, — стехиометрический (Ратноф, 1948; A. Wassermann, 1952). Возникшее противоречие попытались объяснить Мюллертц и Лассен (S. Müllertz, M. Lassen, 1953) и Мюллертц (1953, 1955), допустившие, что стрептокиназа действует не на профибринолизин, а на его активатор, находящийся в крови в неактивном состоянии. Таким образом, имеет место двухступенчатый процесс: вначале стрептокиназа действует на проактиватор, а образовавшийся в результате этого активатор каталитически переводит профибринолизин в фибринолизин.

В организме перевод профибринолизина в активную форму, по-видимому, производится тканевым и кровяным активатором, названным фибринокиназой (T. Astrup, P. Permin, 1947) или тканевым активатором. Этот активатор обнаружен почти во всех тканях организма. Им особенно богаты легкие и мозг человека и сердце свиньи. Он обнаружен в моче (J. Williams, 1954; Гюест, 1954; O. Storm, 1956), в молоке (T. Astrup, G. Sterndorff, 1952), в слюне (O. Albrechtsen, J. Thaysen, 1955), а также в слезной жидкости (O. Storm, 1955). Подробную оценку содержания тканевого активатора в разных органах человека дал Альбрехтсен (O. Albrechtsen, 1957).

Фибринокиназа непосредственно действует на профибринолизин и переводит его в фибринолизин. Однако этот механизм не единственный. Допускается наличие параллельного механизма, когда тканевая и кровяная киназы (лизокиназы) действуют на проактиватор и переводят его в активатор, под влиянием которого профибринолизин превращается в фибринолизин. Таков также механизм действия стафилокиназы и стрептокиназы.

Характер взаимодействия фибринокиназы и профибринолизина не ясен. Аструпом (1951) высказано мнение, что фибринокиназа вступает в стехиометрическое отношение с ингибитором профибринолизина и отщепляет его, освобождая фибринолизин.

В итоге действия неорганических или органических активаторов в крови появляется одно и то же вещество — фибринолизин, переваривающий фибрин, фибриноген, желатину, казеин и протромбин (E. Loomis, Ch. George, A. Ryder, 1947).

Профибринолизин и фибринолизин находятся в глобулиновой фракции, а в составе альбуминовой фракции сыворотки обнаружено вещество, тормозящее действие фибринолизина и названное антифибринолизином.

Антифибринолизин находится в плазме и в тромбоцитах, причем в последних содержится около 70% тормозящего фактора (Гюест, Дели, Уэр, Сигерс, 1948; E. Loomis, A. Ryder, C. George, 1949; Джонсон и Шнейдер, 1953; W. Schenk, J. Forcano, J. Goss-riff, J. Grey, 1957).

В отношении влияния гепарина на фибринолитическую систему человека данные противоречивы. Одни указывают, что гепарин стимулирует фибринолиз, другие считают его фактором, тормозящим этот процесс, а третьи — нейтральным. По экспериментальным данным (K. Kaulla, T. Mc.Donald, 1958), действие гепарина двойное: в высоких концентрациях он угнетает процесс лизиса образовавшегося фибрина, а в малых концентрациях, наоборот, стимулирует этот процесс. Однако необходимым условием участия гепарина в фибринолизе является наличие фибринолизина и его предварительного действия на фибрин.

В заключение надо отметить, что физиологическое значение фибринолиза заключается в лизисе тромбов после выполнения ими своей кровеостанавливающей роли.

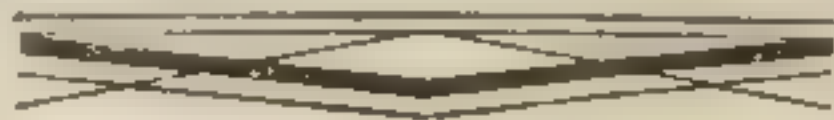
По Макферлану и Биггс (1948), при страхе, травме, физическом напряжении происходит изменение обмена веществ, в частности, нарушается равновесие между распадом и синтезом белка, что влечет за собой появление фибринолитической активности.

Как нами будет показано в дальнейшем, интенсивная мышечная деятельность, а также некоторые другие воздействия на организм (боль, травма и др.) вызывают ускорение свертывания крови.

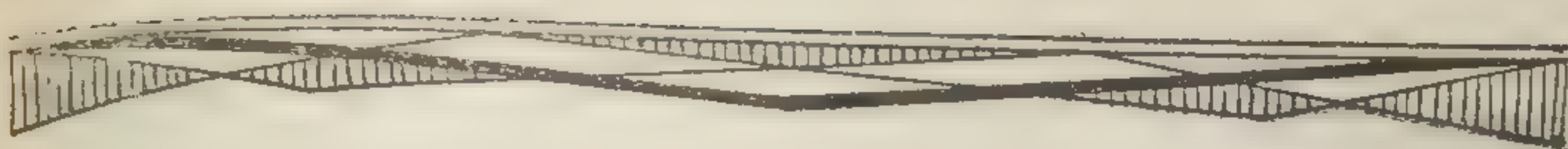
Согласно литературным данным, параллельно с этим должна появиться фибринолитическая активность крови. Не исключена возможность наличия единого или тесно взаимосвязанного сервного механизма регуляции этих процессов. Вероятно, существует и какая-то последовательность в проявлении этих двух систем.

Защитное значение имеет появление фибринолитической активности у больных тромбозами. Однако не ясно, не может ли это способствовать эмболии.

Имеет ли значение фибринолитическая система в свертывании, крови, пока не ясно.



Приведение
тывания крови
значительные
нии процесса
ные противор
мжности ок
свертывания.
пытки рассмо
здания схемы
R. Marlt, A.
Сигерс, 1954,
1957) против
Надо при
предложенна
основе и соч
езных поправ
Некоторые
другие из че
На основе
зать попыт
возможное п
Есть все
трехфазный
вторая — об
ние фибрин
ление укл
з копейном
или фибрин
Приводи
процессе с
реплетаются
Тромбоп
начальным
вение крои



ГЛАВА X

СХЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Приведенный краткий обзор современного состояния свертывания крови показывает широкий диапазон исследований и значительные успехи, достигнутые за последние годы в познании процесса свертывания. Вместе с тем имеющиеся значительные противоречия между данными исследователей лишают возможности окончательного суждения о всех стадиях процесса свертывания. Это следует хотя бы из того, что имеющиеся попытки рассмотрения процесса свертывания крови в целом и создания схемы его протекания (Квик, 1954, 1957; Коллер, 1954; R. Marbt, A. Winterstein, 1954; Биггс, 1955; Джорлес, 1955; Сигерс, 1954, 1955, 1956; C. Brambel, 1957; G. Gemma, H. Preis, 1957) противоречивы и несовершенны.

Надо признать, что двухфазная схема свертывания крови, предложенная А. А. Шмидтом, хотя в своей принципиальной основе и сохраняется, но требует весьма существенных и серьёзных поправок.

Некоторые авторы процесс свертывания делят на пять фаз, другие на четыре или три, иные вводят понятие профазы и т. д.

На основе рассмотренного материала мы позволим себе сделать попытку предложить схему свертывания крови, сознавая возможное несовершенство нашей попытки.

Есть все основания рассматривать свертывание крови как трехфазный процесс: первая фаза — образование тромбопластина, вторая — образование тромбина и третья фаза — формирование фибрина. Все промежуточные и предшествующие реакции вполне укладываются в эту схему, так как они направлены в конечном итоге на образование тромбопластина, тромбина или фибрина.

Приводимая нами схема, как и все схемы, формально делит процесс свертывания на фазы, между тем все эти фазы тесно переплетаются и находятся в сложном взаимодействии.

Тромбопластин представляет собой комплексное соединение, начальным этапом образования которого является соприкосновение крови с шероховатой поверхностью.

Однако для формирования тромбопластина необходимо наличие ряда факторов: факторов V, VIII, IX, X, тромботропоина, кальция, фактора III тромбоцитов, предшественника плазменного тромбопластина, компонента «Д» плазменного тромбопластина и, возможно, факторы VII (Эджлер, Уэйт, Спет, 1954; Стефанини, 1954; Макферлан, 1955; C. Ricketts, 1955).

Во взаимодействии этих факторов предполагается два или три этапа. Допускается, что вначале факторы IX, VIII и кальций вступают в реакцию, образуя кальциевый комплекс, который затем взаимодействует либо с фактором V и кальцием, а затем с фактором III тромбоцитов, либо вначале с тромбоцитами, а затем с фактором V. Важным условием образования тромбопластина является торможение действия ингибитора — антитромбопластина.

Появление тромбопластина знаменует собой начало второй фазы — превращения протромбина в тромбин. Это превращение происходит при участии солей кальция, фактора V, который при появлении следов тромбина активируется, и фактора VII. Превращение протромбина в тромбин активируется фактором I тромбоцитов.

Сигерс (1954) полагает, что в процессе превращения протромбина в тромбин участвует комбинация тромбоцитарного фактора I и тромбоцитарного фактора III. Эта комбинация им названа треоном.

Необходимо отметить аутокаталитическое действие тромбина, сказывающееся в усилении лизиса тромбоцитов, следствием чего является более интенсивное образование тромбина и активация факторов V и VII, чем также стимулируется формирование тромбина. Наконец, образование тромбина протекает в условиях инактивации ингибиторов свертывания: гепарина, антитромбопластина, антитромбина.

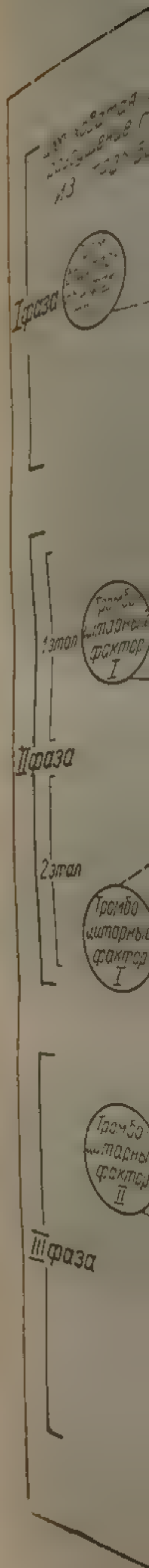
Третья фаза протекает в два этапа, хотя некоторые авторы допускают три этапа образования фибрина.

На первом этапе в результате ферментативного процесса образуется промежуточный продукт фибрин-мономер, который на втором этапе полимеризуется в фибрин.

Образование фибрина протекает в условиях взаимодействия фибриногена, тромбина, солей кальция, фактора II и IV (?) тромбоцитов и при условии удаления ингибиторов. Образованием фибрина заканчивается процесс свертывания.

Некоторые авторы в схему свертывания крови включают фазу ретракции сгустка и фибринолиза. Эти процессы, имеющие важное физиологическое значение, как нам кажется, не могут быть включены непосредственно в механизм свертывания. В конечном итоге схему свертывания крови можно представить так, как показано на рис. 8.

Представленная здесь схема показывает процесс свертывания, протекающий после ранения организма. Однако в целост-



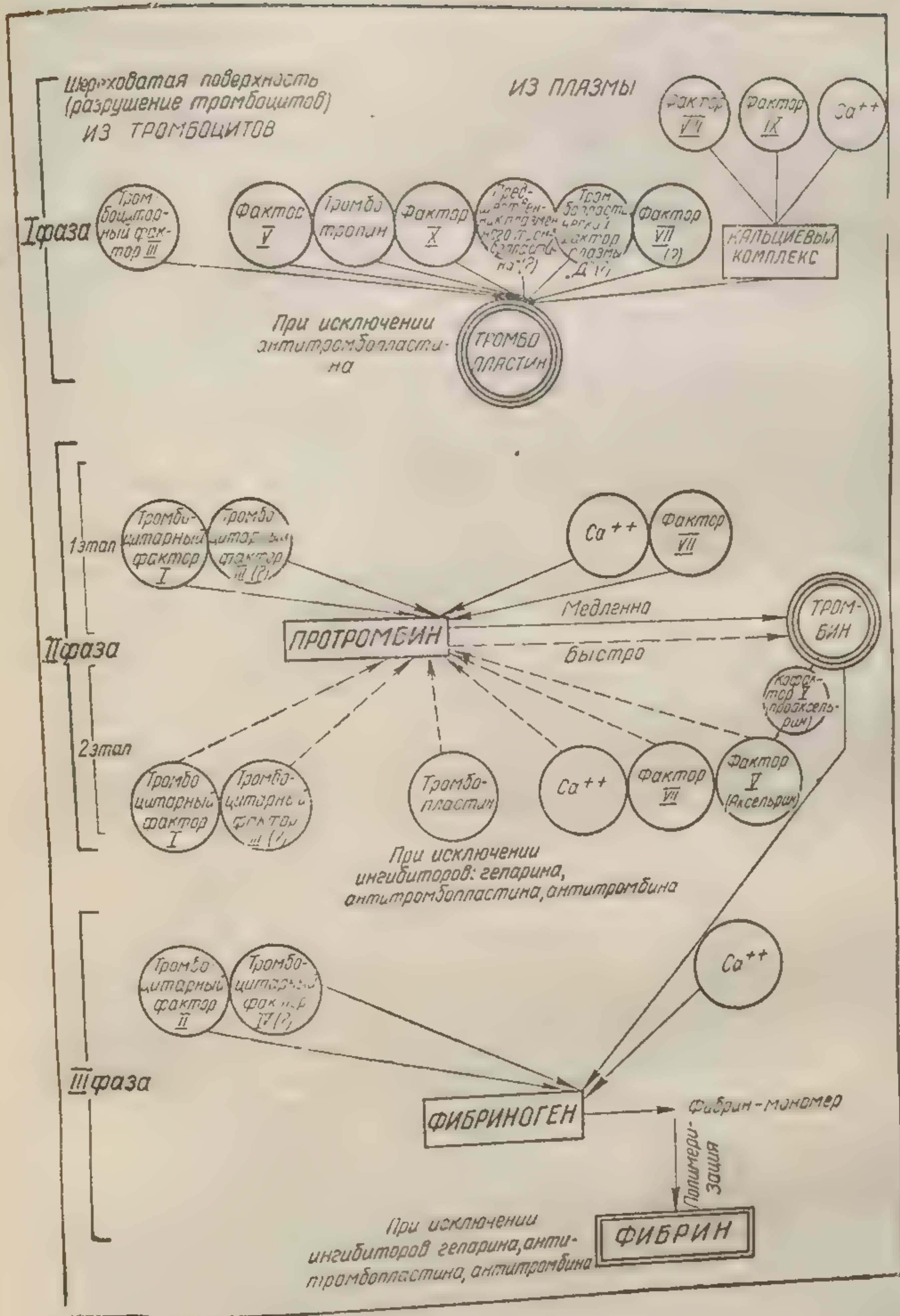
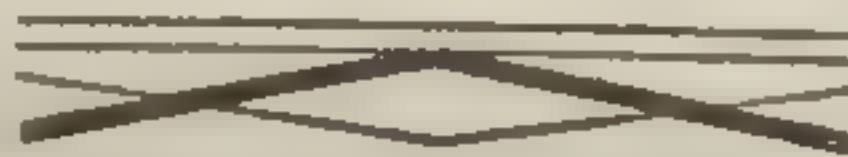


Рис. 8. Свертывание крови

ном организме этому процессу предшествуют определенные изменения, обеспечивающие в случае необходимости ускоренное протекание свертывания крови.

Болевое раздражение, даже без ранения, уже вызывает активацию свертывающейся системы крови. Повышение активности системы свертывания крови, как нами установлено (гл. XV, XVI), наступает не только при непосредственном болевом раздражении, но и условнорефлекторно. Таким образом, начальным стимулом, создающим «готовность» свертывающейся системы крови, является первый импульс. Именно это звено и связывает процессы свертывания крови с целостным, интегрируемым центральной нервной системой организмом. Последующие главы посвящены в основном рассмотрению роли нервной системы в протекании свертывания крови. В связи с этим вытекает необходимость дополнить приведенную выше схему. К этому вопросу мы позволим себе вернуться в конце настоящей работы.



Часть I

Часть II

Нервнѣй
механизм
регуляци
свертыванія
крови

каждый из
своим механизмом
На ранних
примитивных
раздражителей
или мало диффе-
руют на разд

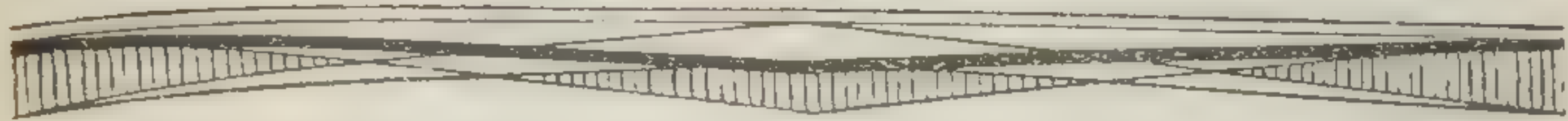
По мере р
дифференциаци
ных элементов
пирования ус
все более и бо
ализмом. Ра
ются уже спе
орами, и возн
ны поступает

Появление
нейной сист-
образается пер
тически более

Система гу
пах филогенез
ным явлением и

«Чем совет
иет Н. П. Д
отда я д
том всей д
не ярко и от
мативе функ
влияния боль
льший отдел
ние в теле»¹

Н. П. Д



ГЛАВА XI

О НЕРВНОМ МЕХАНИЗМЕ РЕГУЛЯЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Каждый этап развития животного мира характеризуется своим механизмом регуляции функций организма.

На ранних этапах развития живые существа, даже самой примитивной организации, способны реагировать на действие раздражителей из окружающей их среды. В этих случаях клетки или малодифференцированные ткани непосредственно реагируют на раздражение.

По мере развития и дальнейшего усложнения организма, дифференциации структур и специализации отдельных клеточных элементов и тканей система восприятия раздражения и реагирования усложняется. Сформировавшаяся нервная система все более и более становится «посредником» между средой и организмом. Раздражения, поступающие на организм, воспринимаются уже специализированными нервными аппаратами-рецепторами, и возникший в них импульс через промежуточные этапы поступает к эффекторам.

Появление на более поздних этапах филогенеза центральной нервной системы, а в дальнейшем и ее высших отделов сопровождается перемещением регуляторных функций из филогенетически более древних в сравнительно молодые отделы.

Система гуморальной регуляции, имевшая на ранних этапах филогенеза самодеиствующее значение, становится гуморальным звеном нервной регуляции функций.

«Чем совершеннее нервная система животного организма, — пишет И. П. Павлов, — тем она централизованней, тем высший ее отдел является все в большей и большей степени распорядителем всей деятельности организма, несмотря на то, что это во все ярко и открыто не выступает. Ведь нам может казаться, что многие функции у высших животных идут совершенно независимо влияния больших полушарий, а на самом деле это не так. Этот высший отдел держит в своем ведении все явления, происходящие в теле»¹.

¹ И. П. Павлов, Полн. собр. соч., т. 3, кн. 2, 1951, стр. 409—410.

Это положение И. П. Павлова получило широкое развитие в исследованиях К. М. Быкова, показавшего роль коры головного мозга в регуляции деятельности многих внутренних органов и обменных процессов.

Менее изученным оказалось влияние центральных аппаратов нервной системы на кровь. Между тем один из основоположников нервизма — С. П. Боткин — еще в 1884 г. в лекции «о хлорозе» сказал: «Мы не имеем права отвергать возможность непосредственного влияния на кровь каких-то нервных центров»¹. А в лекции «О пернициозной анемии» он более четко изложил свою мысль: «Я не могу не допустить, — пишет С. П. Боткин, — участия каких-то нервных центров, влияющих на происхождение этого рода заболеваний, — центров, существование которых представляет, конечно, гипотезу, не такую, которую я, как врач, должен допустить... я глубоко убежден в существовании такого центра, влияющего на состав крови путем или уменьшения образования, или усиленного разрушения красных кровяных шариков...»²

Накопленный в последующие годы материал в значительной мере восполняет этот пробел и показывает наличие нервной регуляции системы крови (Г. Ф. Ланг). Подробный обзор литературы и обширный экспериментальный материал приведен в книгах Д. И. Гольдберга, 1952; В. Г. Вогралика, 1953; В. Н. Черниговского и А. Я. Ярошевского, 1953.

Проблема регуляции свертывания крови впервые стала предметом специального изучения в исследованиях В. Кеннона и его сотрудников. Правда, этим исследованиям предшествовала работа Восберга и Ричардса (С. Vosburgh, A. Richards, 1903), показавшая, что после введения адреналина происходит быстрое свертывание крови. Но эти данные не получили подтверждения в опытах Уиджера (С. Wiggers, 1909), который не обнаружил заметного ускорения свертывания крови при инъекции собакам адреналина. Спустя два года, в отличие от него, Вельден (R. Velden, 1911) при введении адреналина собакам наблюдал ускорение свертывания крови. В эти же годы В. Кеннон и де ла Пец (1911) показали, что эмоционально насыщенные переживания вызывают учащение пульса, повышение кровяного давления и расширение зрачка. В том же 1911 г. В. Кеннон с сотрудниками обнаружили, что болевое раздражение вызывает повышение кровяного давления, учащение пульса и расширение зрачка. Наблюдаемые явления авторы связывали с повышенной секрецией адреналина.

В 1914 г. В. Кеннон и Грей в опытах на кошках, находящихся под эфирным наркозом, показали, что подкожное и интравенозное введение адреналина ускоряет свертывание крови, при-

¹ С. П. Боткин, Клинические лекции, т. II, 1950, стр. 76.

² Там же, стр. 90.

чем большие дозы вначале могут вызвать его замедление с последующим ускорением. В дальнейшем ими же было установлено, что ускорение свертывания крови может быть также следствием раздражений чревных нервов. Это же явление они наблюдали при болевом раздражении седалищного нерва или какой-либо другой области тела, а также при эмоциональном возбуждении. Во всех этих случаях наблюдавшееся ускорение свертывания крови авторы трактуют как следствие выделения надпочечниками адреналина. В результате этих и других работ сложился взгляд о гуморальной, т. е. адреналовой, регуляции свертывания крови. На подтверждение этой точки зрения были направлены исследования Хэртман, Маккордок и Лодер (F. Hartman, H. McCordock, M. Loder, 1923), объясняющих усиленной секрецией адреналина расширение радужной оболочки глаза при хирургических манипуляциях, связанных с болевым раздражением. Установление факта уменьшения хромафиной зернистости в надпочечниках в указанных выше условиях подтвердило эту точку зрения (F. Hartman, W. Rose, E. Smith, 1926).

Влияние эмоционального возбуждения на количество тромбоцитов показано в исследовании Фильд (M. Field, 1930). У нормальной кошки после трехминутного эмоционального возбуждения количество тромбоцитов в циркулирующей крови резко возрастает; между тем у симпатэктомированной кошки при тех же условиях наступает даже некоторая тромбоцитопения.

В последнее время в печати появились работы (А. И. Ярцев, 1956), берущие под сомнение данные Кенкена и других авторов о влиянии эмоционального фактора на свертывание крови.

М. С. Климова (1947) показала, что раздражение симпатического нерва и инъекция адреналина приводят к увеличению уровня протромбина.

Обстоятельные исследования представлены Г. И. Цобкалло (1947, 1949, 1951, 1955) из лаборатории Л. А. Орбели. Эти исследования направлены на выяснение значения адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы в свертывании крови. Для этой цели у лягушки производилась денервация одной лапки. Для изучения брались десимпатизированная мышца и симпатическая мышца, т. е. мышца с сохраненной симпатической иннервацией. Вытяжки из этих мышц добавлялись к цитратной крови лягушки. При добавлении вытяжки из симпатической мышцы кровь свертывалась быстрее, чем при добавлении вытяжки симпатэктомированной мышцы.

В других опытах в течение 25—60 минут производилось поколачивание, пощипывание и вытягивание внутренностей лягушки. В этих случаях наблюдалось замедление свертывания крови. Автор полагает, что в этих экспериментах происходит не выпадение функций симпатической нервной системы, по ее

активное влияние сказывается в противоположном направлении (??). По мнению автора, при нормальном состоянии организма симпатическая нервная система влияет на тромбокиназу, активизируя ее, а при шоке и болевых раздражениях, под влиянием той же симпатической нервной системы, происходит повышение активности гепарина.

При этом рефлекторная дуга замыкается в промежуточном мозге, где импульсы, поступившие по афферентным путям при болевом раздражении, передаются на систему симпатических путей.

В других экспериментах у кролика производилась двухсторонняя перевязка отрезков сонных артерий. Одна сторона десимпатизировалась путем удаления верхнего и нижнего симпатических узлов. Затем изолированные отрезки вырезались и определялось время свертывания содержащейся в них крови.

Кровь, находящаяся в отрезке артерии десимпатизированной стороны, свертывалась медленнее, чем кровь, взятая из отрезка артерии противоположной стороны.

Описанные опыты могут встретить возражение, так как при десимпатизации нормальный ход обменных процессов в тканях лапки или стенки артерий нарушается и некоторые продукты этого нарушенного метаболизма могут вызывать изменение времени свертывания крови.

В последующих опытах этим же автором производилась перфузия печени лягушки. Перфузат, собранный при раздражении симпатической цепочки на уровне третьего симпатического узла, при добавлении к крови вызывал либо ускорение, либо замедление ее свертывания. Это противоречие автор связывает с необходимым функциональным состоянием тканей печени, полагая, что ускорение свертывания обусловлено усилением активности тромбокиназы или его повышенным выходом, а замедление — повышенной концентрацией гепарина в перфузате.

Увеличение активности протромбина при раздражении внутренних ядер гипоталамуса, чревного нерва, а также при введении адреналина наблюдал Морисхита (K. Morischita, 1955).

Ускорение свертывания крови под влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдали также А. Николов, В. Пирьова, Н. Танков (1956).

Изучение факторов свертывания крови при симпатотонических состояниях организма было предпринято Е. Перлик и В. Калькофф (E. Perlik, W. Kalkoff, 1955).

Симпатотоническое состояние создавалось перерезкой торчозящих нервов синуса и аорты. В результате концентрация протромбина, факторов V и VII резко повышалась (после многофазных колебаний), а уровень гепарин-антипротромбина падал.

Многие авторы влияние кровопотери на свертывание крови связывают с деятельностью симпатического отдела вегетатив-

ной нервной системы. Показано (А. Т. Стецюра, 1938), что кровопускание у собак в пределах 3—4% веса их тела вызывает ускорение свертывания крови. Чем больше кровопускание, тем больше ускоряется свертывание крови. При этом резко увеличивается количество низкодисперсных белков — фибриногена и тромбина, а также кальция. Иное утверждение содержится в работах О. С. Глозман (1941), которая в процессе кровопотери наблюдала кратковременное замедление свертывания, а ускорение свертывания наступало позже и своего максимума достигало к 10—20-й минуте. Это ускорение в опытах О. С. Глозман сохранялось после удаления селезенки и полного выключения органов брюшной полости из круга кровообращения.

Н. Н. Попова (1950, 1952) наблюдала ускорение свертывания крови при массивных кровопотерях, особенно если этому предшествовало большое мышечное утомление. Ускорение свертывания, по данным автора, наступает и при анемизации мозга, что достигалось перевязыванием общих сонных артерий на 1—2 часа.

Ускорение свертывания крови, понижение содержания фибриногена, увеличение протромбина и содержания кальция в опытах на собаках при кровопотере наблюдала М. К. Девальд (1950). В разных вариантах опытов с применением вегетативных ядов автор анализирует роль симпатической и парасимпатической нервных систем в свертывании крови и приходит к заключению, что при естественной возбудимости симпатической нервной системы во время кровопотери понижение тонуса парасимпатической нервной системы будет способствовать быстрейшему наступлению остановки кровотечения.

Н. С. Джавадян (1952) показал наличие определенной зависимости между степенью кровопотери животных и изменением свертывания крови. Между тем Р. А. Гешвантнер и Р. М. Глянец (1954) не смогли установить у больных с острым кровотечением определенной зависимости между продолжительностью кровотечения, количеством тромбоцитов и временем свертывания крови.

Смит, Грейс и Хэсси (J. Smith, R. Grace, C. Hussey, 1958) в первый период после кровопускания у собак наблюдали укорочение времени свертывания, а позже у 75% животных наступало удлинение времени свертывания. Авторы считают замедление свертывания крови характерным для состояния острой кровопотери и приписывают это недостаточности лабильного фактора. Инъекцией больших доз гепарина, 10 мг на 1 кг веса, снижается смертность экспериментальных животных от геморрагического шока.

Мы уже указывали на работы В. Кеннона, где было показано, что интравенозная инъекция небольших доз адреналина ускоряет свертывание крови, большие же дозы вначале вызывают замедление, а затем уж ускорение свертывания.

На значение дозировки симпатомиметических веществ: адреналина, эфедрина, фенамина и других — указывает Е. С. Иванович-Василенко (1950). Им показано, что при применении больших доз симпатомиметических веществ наступает парасимпатический эффект. Влияние на свертывание крови разных доз адреналина в опытах на собаках и кроликах подробно изучено Н. С. Джавадяном (1950). Им установлено, что через 3—10 минут после подкожного введения адреналина наступает кратковременная тромбоцитопения, которая вскоре сменяется тромбоцитозом продолжительностью до 1 часа. Тромбоцитоз, вызванный адреналином, от болевого тромбоцитоза отличается тем, что он наступает через 15—20 минут после инъекции адреналина. Ускорение свертывания крови также, в отличие от болевого раздражения, наступает через 10—15 минут. Титр тромбина повышается. Большие дозы адреналина вначале вызывают кратковременный тромбоцитоз, сменяющийся через 15—20 минут после инъекции адреналина критическим падением числа тромбоцитов ниже нормы. Свертывание крови часто замедляется.

Сочетание сильного болевого раздражения с большой дозой адреналина вызывает удлинение времени свертывания крови и падение числа тромбоцитов. Через 30—60 минут время свертывания и количество тромбоцитов возвращается к исходному уровню.

Подобно адреналину, на время свертывания крови действует симпатомиметин (Н. А. Чербова, 1950). При его введении повышается уровень протромбина, укорачивается время свертывания и ретракции сгустка. Уровень протромбина и время свертывания крови к исходному состоянию возвращаются через 4—5 часов, а время ретракции кровяного сгустка — через 5—6 часов. Повышение ретракции сгустка наблюдается также при введении фенамина и эфедрина.

Изменение скорости свертывания крови, протромбинового времени, количества тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов при подкожном введении адреналина (1 : 1000, 1 мл) людям изучалось З. Х. Партевым, Е. К. Парейшвили, Л. М. Авдалбекяном, Ж. А. Пхрикияном (1954). Ими установлено, что инъекция адреналина вызывает ускорение свертывания крови, укорочение протромбинового времени, увеличение количества кальция в сыворотке крови, увеличение числа лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов.

Влияние инъекции адреналина на ускорение свертывания крови людей получило подтверждение и в других работах (Е. Marciniakowna, 1957; G. Forweel, G. Ingram, 1957).

К диаметрально противоположным результатам пришли Уакм, Финк и Чен (K. Wakim, R. Fink, K. Chen, 1946), отрицающие влияние адреналина на факторы свертывания крови.

До настоящего времени не ясен механизм действия адреналина на процесс свертывания крови. Имеющиеся предположе-

ния о способствовании выходу протромбина из печени или, наоборот, задержке гепарина в печени не имеют убедительных экспериментальных доказательств.

Ускорение свертывания крови, увеличение числа тромбоцитов и повышение содержания протромбина наблюдала Н. И. Николаева (1947) при введении кроликам конгорота, генцианвиолета и метиленовой синьки. Действие этих красящих веществ автор объясняет превашированием тонуса симпатической нервной системы и стимуляцией деятельности клеток печени.

В результате проведенных исследований взамен представления о гуморальной регуляции свертывания крови сформировалось мнение о регуляторном значении симпатико-адреналовой системы.

При изучении влияния парасимпатической нервной системы некоторые исследователи констатируют удлинение времени свертывания крови и уменьшение уровня протромбина при раздражении периферических концов блуждающих нервов. Раздражение же цельных блуждающих нервов вызывает противоположный эффект — ускорение свертывания крови (F. Platner, V. Kodera, 1928; М. С. Климова, 1947; J. Litwin, 1951; Н. В. Богоявленская, 1955; Р. Linke, R. Polak, 1956).

Попытка же Л. С. Рахмалевич (1947) выяснить изменения уровня протромбина при рефлексе Ашнера не привела к положительным результатам в связи с разнонаправленным характером колебаний протромбина у разных лиц.

В опытах Г. И. Цобкалло (1955) перфузат печени лягушки, собранный при раздражении продолговатого мозга, изолированного поперечными разрезами от головного и спинного мозга, вызывал замедление свертывания крови. Основываясь на пробе с таулидиновой синью, автор считает, что веществом, тормозящим свертывание крови, является гепарин.

Повышение концентрации гепарина приписывается Е. Перликом и В. Калькофом (1955) падению содержания протромбина, факторов V и VII при ваготонических состояниях.

Маргграф (W. Marggraf, 1955) также приписывает повышению концентрации гепарина удлинение времени свертывания крови, наступающее при вегетативной блокаде во время операции.

С вегетативной нервной системой связывают Е. Перлик, П. Ратс и А. Бергманн (E. Perlik, P. Rats, A. Bergman, 1954) изменение содержания фактора V и протромбина в крови, а также колебания активности ингибиторной системы у хомяков во время зимней спячки.

Уменьшение активности протромбина наблюдал Моршшта (1955) при раздражении наружных ядер гипоталамуса, блуждающих нервов или при введении пилокарпина.

Стимуляцией парасимпатической нервной системы объясняется действие никотиновой кислоты и тиамина на свертывание крови (М. С. Климова, 1947, 1948). При введении этих

веществ наступает быстро проходящая тромбопения и снижение содержания протромбина.

Колебания протромбинового времени наблюдала Е. С. Воробьева (1958) при шейной вагосимпатической блокаде у людей. Причем колебания протромбинового времени были разнонаправлены в зависимости от исходного уровня. При высоком исходном уровне протромбиновое время укорачивалось, а при низком — удлинялось.

При раздражении разных участков вегетативной нервной системы: эфферентных нервов люмбальной области, сплетения у ворот селезенки, сплетения печеночной артерии, блуждающего нерва в области пищевода и его периферического конца на шее, симпатического сплетения подвздошной артерии — наступало укорочение протромбинового времени, за исключением случаев раздражения сплетения печеночной артерии, когда наступало удлинение протромбинового времени (P. G. Linke, R. Polak, 1956).

Но имеются наблюдения несколько иного характера.

Еще в 1942 г. Л. Черкес, Г. Черкес и Бриль установили ускоряющее действие на свертывание крови никотиновой кислоты при одновременном снижении содержания тромбоцитов в периферической крови. Авторы полагают, что происходит разрушение тромбоцитов и освободившаяся при этом тромбокиназа может служить причиной ускорения свертывания. В дальнейшем в опытах на крысах, кроликах и собаках подтверждено (Л. А. Черкес и Л. А. Шекун, 1947) наступление ускорения свертывания крови при введении никотиновой кислоты. У людей при введении никотиновой кислоты также укорачивается время свертывания, уменьшается число тромбоцитов и увеличивается количество лейкоцитов. Содержание протромбина в крови не меняется. Авторы пытаются установить параллелизм между уменьшением количества тромбоцитов и ускорением свертывания крови, отмечая, что время свертывания крови восстанавливается одновременно с возвращением к норме тромбоцитов.

Данные о влиянии медиатора парасимпатической нервной системы — ацетилхолина на свертывание крови малочисленны и противоречивы.

Сирасака (T. Sirasaka, 1940) наблюдал ускорение свертывания крови при введении кроликам пилокарпина и ацетилхолина. Подобное же изменение наступает при введении в ток перфузионной жидкости каротидного синуса раствора ацетилхолина. Перерезка черного нерва снимает действие ацетилхолина (Д. М. Зубаиров, 1954, 1957).

Подобный эффект, видимо, связан с тем, что раздражение хеморецепторов каротидного синуса ацетилхолином вызывает продукцию адреналина, чем, вероятно, и обусловлено ускорение свертывания крови.

В отличие от этих исследований А. Николаев, В. Пирсова и Н. Тонков (1956) констатировали замедление свертывания крови при подкожном введении ацетилхолина и при его добавлении к перфузионной жидкости изолированной задней конечности собаки.

В изложенных исследованиях парасимпатическая нервная система чаще всего выступает как антагонист симпатической нервной системы. Противоречивость скудных экспериментальных данных лишает возможности обобщения.

В последние годы накапливается материал, показывающий влияние раздражения интерорецепторов на свертывание крови. Влияние раздражения интерорецепторов на морфологию крови довольно подробно изучено В. И. Черниговским и его сотрудниками. Что же касается влияния раздражения интерорецепторов на свертывание крови, то в литературе представлено сравнительно небольшое количество работ. М. С. Климова (1936) через 10 минут после кратковременного давления (1 мин.) на область сонной артерии наблюдала увеличение количества тромбоцитов, исчезающее через 20 минут. Раздражение депрессорного нерва у кроликов вызывало снижение количества тромбоцитов в сосудах уха и брыжейки и их увеличение в крови печени и селезенки. Уменьшение числа тромбоцитов вызывает и рефлекс Лангера. Раздражение блуждающего нерва у кроликов, находящихся под уретановым наркозом, вызывало тромбопению, а раздражение симпатических нервов — тромбоцитоз в периферических и главных сосудах.

Г. В. Агеев (1939) у эзофаготомированных собак наблюдал резкую тромбоцитопению при введении им в желудок воды с температурой 0° и 60°C . Действие воды с температурой $10-20-40^{\circ}\text{C}$ выражено слабо. Тромбоцитопения наступает и у человека после введения воды в желудок. Растяжение желудка собаки резиновым баллоном также вызывает тромбоцитопению. После денервации желудка этот эффект исчезает.

Д. М. Зубаиров и Г. Курмаева (1953) перфузировали никотином и ацетилхолином изолированные в сосудистом отношении, но с сохраненной иннервацией каротидные сосуды. Оба вещества вызывали ускорение свертывания крови. Перфузия этими же веществами денервированного каротидного синуса на времени свертывания крови не сказывалась.

Д. М. Зубаиров (1954, 1958), работая с сенсibilизированными собаками, наблюдал, что при введении разрешающей дозы антигена к рецепторам каротидного синуса наступает замедление свертывания крови, продолжающееся 20—60 минут. Раздражение хеморецепторов каротидного синуса вызывает у сенсibilизированных собак более резкое ускорение свертывания крови, чем у собак с неизменной иммунологической реактивностью.

Ускорение свертывания крови при перфузии селезенки жидкостью с повышенным давлением (до 140 мм рт.ст.) наблюдали В. И. Елкина и В. И. Скоробогатова (1954). Перфузия при пониженном давлении перфузионной жидкости (45 мм рт. ст.) закономерных изменений не вызвала. Авторы все же считают возможным высказать соображения о механизме влияния селезенки на свертывание крови. Они полагают, что в этом имеет значение раздражение барорецепторов селезенки и ее сосудов.

П. А. Маркарян, Л. С. Гамбарян, А. П. Назаров, К. Г. Карагезян (1954) раздражали интерорецепторы петли тонкой кишки изолированной по Тирри—Велла, раздувая введенный в нее резиновый баллончик. Раздражались также рецепторы матки кратковременными индукционными ударами. В обоих случаях наступало ускорение свертывания крови и увеличение числа тромбоцитов.

Раздражение интерорецепторов желудка, а также бедренного нерва у наркотизированных животных вызывало ускорение свертывания крови (В. С. Гамбарян, 1958).

Р. С. Оджахвердизаде (1958), перфузируя печень растворами адреналина, ацетилхолина, инсулина, наблюдал укорочение времени свертывания крови. Предварительная новокаинизация печени снимала эффект.

Внимание исследователей до последних лет было направлено преимущественно на изучение влияния вегетативной нервной системы на свертывание крови. Роль высших отделов головного мозга в регуляции свертывания крови и его факторов достаточно не раскрыта. Имеющиеся литературные данные представляют собой преимущественно косвенные доказательства роли нервных центров в регуляции свертывания крови.

Ускорение свертывания крови, а также наступление тромбоцитоза было показано при глубоком повреждении обоих полушарий головного мозга (Ю. Кашифатова, 1947), при закрытых травмах черепа и при удалении одного или обоих полушарий (О. С. Строкина, 1947). Изменения свертывания крови, количества тромбоцитов, содержания протромбина, кальция и фибриногена после разрушения лобно-височной доли коры больших полушарий у собак наблюдали Е. Н. Цварава, Т. Г. Шотадзе, И. Л. Кобахидзе (1954).

В отношении указанных работ надо отметить, что, как известно, любая травма, нанесенная организму, вызывает изменения в системе свертывания крови, порой довольно длительного характера (Е. И. Низнер, 1924, 1925; Е. И. Цветкова, 1953; В. М. Гнетнев и Л. С. Суковатых, 1954).

Другая группа работ посвящена изучению влияния шокового состояния на свертывание крови.

Данные о влиянии анафилактического шока на свертывание крови в последние годы были представлены Т. К. Павленко (1951), которая в опытах над животными показала наступле-

ные замедления свертывания крови, объясняя это появлением в крови противосвертывающего вещества типа гепарина, выделенного печенью и легкими.

Адамс (S. Adams, 1953), изучая влияние анафилактического шока на время свертывания крови кроликов, также констатирует удлинение времени свертывания крови.

Как показали Г. М. Голублева (1944), А. А. Асратян (1945), Н. С. Джавадян (1951, 1952), изменение свертывания крови при травматическом шоке имеет двухфазный характер: начальная — фаза ускорения, соответствующая стадии возбуждения и первого шока, а более поздняя — фаза замедления соответствует стадии вторичного шока.

В. К. Хорошко (1925, 1928) наблюдал значительное укорочение времени свертывания крови перед эпилептическим припадком у людей и ее удлинение после припадка. Ю. С. Иवानовский (1951) при эпилептиформных приступах, вызванных раздражением головного мозга кроликов электрическим током, наблюдал ускорение свертывания крови и увеличение количества тромбоцитов в периферической крови. Количественные сдвиги тромбоцитов сопровождались появлением в крови мелких форм, что автор объясняет усиленным распадом мегакариоцитов. Изменение времени свертывания длится две недели.

Изменения концентрации протромбина и тромботропина у крыс после эпилептиформных приступов прослежены Н. В. Богоявленской (1957).

Надо отметить, что в условиях, описанных выше экспериментов, изменение времени свертывания крови, тромбоцитов и других факторов трудно отнести за счет изменения возбудимости корковых центров. При эпилептиформном приступе в усиленную деятельность вовлекаются многие органы и их системы.

Наступление укорочения времени свертывания крови при электросудорожной терапии больных шизофренией описывает Каст и Цвейбел (E. Kast, A. Zweibel, 1954).

Наблюдения проводились ими над тремя группами больных: первая группа была заранее инструктирована и электросудорожная терапия проводилась в определенные дни; вторая группа была также инструктирована, как и первая, с тем отличием, что с больными производились все манипуляции вплоть до наложения электродов, но без электрического воздействия; третья группа подвергалась электросудорожной терапии без предварительного предупреждения. В этих условиях как в первой, так и во второй группе наступало ускорение свертывания крови, а у лиц, принадлежащих к третьей группе, изменения были незначительными. Авторы полагают, что изменение времени свертывания крови обусловлено эмоциональным фактором, влияющим на адреналовую систему, а электросудорожная терапия непосредственного влияния на свертывание крови не оказывает.

Имеются некоторые данные, полученные в экспериментах на животных. Г. Н. Цобкалло (1952) установил, что введение 3—4 мл 10-процентного раствора хлористого натрия в ушную вену кролика вызывает ускорение свертывания крови в течение двух часов. Подобная же инъекция кролику, находящемуся под эфирным наркозом, изменения времени свертывания крови не вызывает. Эти наблюдения, дополненные экспериментами с оперативным выключением различных частей головного мозга кролика, привели его к утверждению, что определенную роль в ускорении свертывания крови под влиянием гипертонического раствора хлористого натрия играют центры промежуточного мозга.

Изучая действие гипертонических растворов хлористого натрия, сернокислой магнезии, хлористого кальция и глюкозы на свертывание крови, Е. Ф. Зайцева (1952, 1953, 1955) констатирует наличие разнонаправленного изменения времени свертывания крови. При внутривенном введении гипертонического раствора хлористого натрия автор, в отличие от Г. Н. Цобкалло, констатирует не тромбоцитоз, а тромбопению. Механизм действия гипертонических растворов, по автору, рефлекторный, так как при введении этих растворов в ухо кролика, изолированного от общего кровотока, но с сохраненной иннервацией, наступают изменения, аналогичные наблюдаемым при введении растворов в общий кровоток. Введение же этих растворов кролику, находящемуся под эфирным наркозом, вызывает извращение их действия. Подобное же извращение автор наблюдает при выключении симпатической нервной системы эрготином. Ускорение свертывания крови, увеличение протромбинового индекса и уменьшение фибриногена под влиянием внутривенного введения гипертонических растворов наблюдала Г. С. Доброхотова (1957).

Что же касается влияния коры головного мозга на свертывание крови, то можно указать лишь на работу А. Е. Белокоз (1941), вызвавшей условнорефлекторный анафилактический шок, сопровождавшийся сдвигом времени свертывания крови, и на данные А. А. Крюцель (1932), показывающие изменение времени свертывания крови при гипнотическом внушении. Имеются данные (J. Tokats, 1944; S. Stoker, 1952; M. Friedman, R. Rosenman, V. Carroll, 1958 и др.) о влиянии эмоционального состояния на свертывание крови. Разнохарактерность изменения протромбина от одних и тех же раздражителей, в зависимости от типологических особенностей животных, показал Д. М. Зубаиров (1958).

Физиология свертывания крови, в частности изучение его регуляторных механизмов, значительно отстала от биохимических успехов в этой области. Получился своеобразный разрыв, ликвидация которого потребует определенного напряжения сил физиологов.

Наши усилия в последние годы были направлены на изучение рефлекторных механизмов регуляции свертывания крови и некоторых его факторов.

Биологический смысл всей системы свертывания крови при ее пуске в ход в конечном итоге сводится к быстрому образованию сгустка, от быстроты формирования которого зависит жизнь организма. Поэтому временный параметр желатинизации крови, являющийся весьма существенным и важным, был предметом нашего исследования. Кроме того, нами изучались тромбопластическая активность, протромбиновое время и количественные колебания фибрина, т. е. факторы свертывания крови, характеризующие все три фазы процесса коагуляции. Наконец, были изучены также регуляторные механизмы тромбоцитоза и отчасти тромбопоза, как явления, имеющие большое значение в процессах свертывания крови.

Для измерения времени свертывания крови мы применяли аппарат Ситковского — Егорова. Необходимо отметить наличие большого количества методик изучения свертывания крови (Б. А. Егоров, 1920; К. В. Пушин, 1923; О. С. Глозман, 1939; H. Margulis, N. Barker, 1949; J. Pichotka, H. Reichel, 1950; G. Lovelak, J. Porterfield, 1951; P. Nolf, M. Adant, 1951; А. Г. Поротова, 1951; С. Ц. Базарон, 1951; И. И. Данилин и Н. П. Пискунов, 1952; D. Macht, T. Hoffmaster, 1952; А. Квинк и Ц. Хёссен, 1952; G. Vecchiatti, M. Cattalavi, 1953; H. Schmitger, R. Gross, 1954; А. И. Поляков, 1955; R. Völker, S. Heller, E. Kaczmarek, H. Puppe, 1955; W. Gilson, P. Morrison, 1956; A. Giorgio, M. Francescon, 1956; K. Kaulla, 1957; G. A. Mayer, 1957 и др.).

Современная физиология пока не располагает совершенной методикой. Каждая применяемая методика имеет свои преимущества и недостатки. Можно дискутировать по поводу разных методик, но мы согласны с Джаугесом (1954), сказавшим в отношении методик изучения свертывания крови, что «все методы требуют споровки, которая может быть получена практикой, и окончательным критерием всех методов должна быть ценность полученных результатов». Применяемый нами аппарат Егорова — Ситковского хотя и несколько сложен, но он дает возможность при относительно постоянных условиях более точно регистрировать начало и конец свертывания. Под началом мы понимаем момент появления первых видимых изменений, что соответствует началу выпадения нитей фибрина. Концом же, как принято, считается желатинизация.

Подсчет тромбоцитов производился по методу Фонио.

Тромбопластическая активность определялась по Б. А. Кудряшову, протромбиновое время — по Квинку, Б. А. Кудряшову и В. И. Туголукову, количество фибрина — по Р. А. Рутбергу.



ГЛАВА XII

РЕФЛЕКТОРНЫЕ ВЛИЯНИЯ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

ВЛИЯНИЕ БОЛЕВОГО РАЗДРАЖЕНИЯ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ ;

Физиология боли разработана довольно подробно (Н. Frey, 1896; A. Goldscheider, 1920; E. Adrian, 1930, 1931; Л. А. Орбели, 1933, 1935, 1936; М. И. Аствацатуров, 1939 и др.). Изучено изменение деятельности почти всех органов и их систем при болевом раздражении.

К быстро реагирующим функциям организма при болевом раздражении относится свертывание крови. Еще в 1914 г. Кеннон и Грей показали, что боль, вызванная раздражением седалищного нерва или какой-либо другой области тела, вызывает ускорение свертывания крови. Основываясь на предыдущих работах (W. Cannon, de la Paz, 1911; W. Cannon, R. Hoskins, 1911), они приходят к заключению, что ускорение свертывания крови при болевом раздражении обусловлено секрецией в кровь адреналина.

Несколько иначе представляют Гетенни и Варга (E. Heteuui, E. Varga, 1954) механизм изменения времени свертывания крови и скорости активации тромбина под влиянием болевого раздражения. Авторы полагают, что изменение времени свертывания крови обусловлено гистамином, выделяющимся при болевом раздражении.

В последние годы довольно подробно влияние боли на свертывание крови исследовал Н. С. Джавадян (1947). Он показал, что болевое раздражение средней силы вызывает укорочение времени свертывания крови, сопровождаемое тромбоцитозом. Возврат к норме происходит через 1 час 20 минут. Болевое же раздражение максимальной силы вызывает удлинение времени свертывания крови, возвращающееся к норме через 1 час 30 минут — 2 часа 30 минут.

Имеются данные о влиянии сильного болевого раздражения на морфологический состав крови в онтогенезе (Л. С. Горожанин, 1956, 1959).

Многие исследователи, изучая влияние болевого раздражения на свертывание крови, в своих работах применяли сильное и сравнительно длительное раздражение, продолжительностью 5—15 минут. Причем, часто применялась такая сила раздражения, что вызывала у животных сильное возбуждение, саливацию, одышку, мидриаз, мочеиспускание, дефекацию и т. п.

Нам казалось, что нанесение болевого раздражения такой длительности и силы едва ли физиологически оправдано. Поэтому в наших исследованиях мы решили применить одномоментное или кратковременное болевое раздражение. Поводом к подобному решению послужило наблюдение над кроликами. Мы обратили внимание на то обстоятельство, что прокол ушной вены кролика для взятия крови всегда вызывает ускорение свертывания, проходящее через 10—20 минут с возвратом к исходной величине. Подобный же эффект вызывает укол в любой части тела и кратковременное (10—20 сек.) раздражение разных участков кожи индукционным током (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Изменение скорости свертывания крови при кратковременном болевом раздражении

Дата исследования	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
1951 г. 10 ноября	9 час. 30 мин.	После прокола ушной вены	0'45"—2'20"
	10 » 00 »	Повторное определение	1'15"—2'35"
	10 » 30 »	»	1'20"—2'40"
	10 » 40 »	После прокола кожи	0'50"—2'15"
	11 » 00 »	Повторное определение	1'17"—2'20"
	11 » 30 »	»	1'17"—2'15"
	11 » 40 »	После прокола кожи	0'45"—2'20"
	11 » 45 »	Повторное определение	0'45"—2'00"
	12 » 00 »	»	1'12"—2'25"
	12 » 30 »	»	1'13"—2'30"
	13 » 00 »	»	1'25"—2'20"
	13 » 30 »	»	1'22"—2'15"
	14 » 00 »	»	1'21"—2'20"
	14 » 10 »	После прокола кожи	0'48"—1'50"
	14 » 15 »	Повторное определение	0'40"—2'00"
	14 » 30 »	»	1'25"—2'20"
	15 » 00 »	»	1'10"—2'20"
	15 » 30 »	»	1'17"—2'20"
	16 » 00 »	»	1'20"—2'25"

Рассмотрение приведенного протокола показывает, что неоднократно повторяющееся болевое раздражение неизменно вызывает ускорение свертывания крови. Однако это изменение быстропроходящее (10—20 мин.). После восстановления исходного уровня можно вновь воспроизвести эффект болевого раздражения.

Если не учесть указанного выше обстоятельства, то можно прийти к серьезным методическим ошибкам, ибо ускорение свертывания крови, вызванное проколом или другим кратковременным болевым раздражением, может быть ошибочно принято как эффект иного воздействия. Чтобы избежать этой ошибки и выявить истинную картину изменений, надо было исключить болевое раздражение при уколах. Это достигалось при помощи кратковременной анестезии хлорэтилом. В зависимости от хода опыта мы производили укол, предварительно облив кусочек уха хлорэтилом или без этой предварительной подготовки. В дальнейшем, при повторном взятии крови из вены уха, образовавшийся тромб осторожно снимался и вновь можно было получить кровь без дополнительного укола.

Рефлекторный характер болевого раздражения не вызывает сомнений. Подтверждением могут служить опыты с новокаиновой анестезией кожных участков, на которые наносилось раздражение. Одновременно эти эксперименты давали возможность установить локализацию наносимого раздражения. В отношении действия новокаина известно, что он снижает возбудимость и проводимость нерва или даже полностью парализует его, т. е. нерв под влиянием новокаина временно теряет свои физиологические свойства (А. П. Протопопов, 1954).

А. Г. Бахтияров (1950) упоминает исследования Дановича, который, вводя новокаин подкожно белым мышам в месте приложения электродов, показал, что выключение рецепторов кожи снижает «патогенность» электрического тока.

А. А. Вишневский (1954) считает, что при местном обезболивании блокируются периферические импульсы в местах их возникновения, т. е. прекращается патологическая импульсация в центральную нервную систему, но полностью сохраняется рефлекторная деятельность коры и подкорковых центров.

В целях выяснения интересующего нас вопроса Н. Н. Кулкова и Л. М. Метальникова вводили кроликам подкожно 2 мл 2-процентного раствора новокаина. Раздражение наносилось как на анестезированный участок, так и на неанестезированный. Применялись три вида раздражений: укол, щипок, электрическое раздражение. Данные, полученные при электрическом раздражении, приведены в табл. 3.

Как следует из приведенной таблицы, болевое раздражение, нанесенное анестезированному участку кожи кролика, не вызывает ускорения свертывания крови (рис. 9). Эффект появляется лишь по истечении 1 часа 20 минут — 1 часа 40 минут, т. е.

Таблица 3

Влияние электрического раздражения анестезированного участка кожи на свертывание крови кроликов¹

Дата исследования и № подопытного животного	Исходная величина		Электрическое раздраже- ние до анестезии		Электрическое раздраже- ние после анестезии		Повторное определение	
	время исследования	начало и конец свертывания	время исследования	начало и конец свертывания	время исследования	начало и конец свертывания	время исследования	начало и конец свертывания
1954 г. 11 ноября (кролик № 1)	12 час. 35 мин.	1'12"—2'30"	12 час. 45 мин.	0'45"—1'55"	11 час. 35 мин.	1'05"—2'40"	14 час. 52 мин.	1'45"—2'15"
12 ноября (кролик № 2)	12 » 50 »	1'05"—2'10"	13 » 00 »	0'35"—1'35"	13 » 50 »	1'07"—2'25"	14 » 10 »	1'07"—2'20"
13 ноября (кролик № 5)	11 » 35 »	1'10"—2'20"	11 » 45 »	0'50"—1'55"	12 » 45 »	1'07"—2'15"	13 » 00 »	1'10"—2'07"
17 ноября (кролик № 7)	10 » 20 »	1'17"—2'40"	10 » 45 »	0'45"—1'55"	12 » 25 »	1'08"—2'15"	12 » 50 »	1'10"—2'15"
27 ноября (кролик № 8)	14 » 30 »	1'10"—2'15"	14 » 45 »	0'45"—1'55"	15 » 45 »	1'17"—2'05"	16 » 10 »	1'20"—2'30"
29 ноября (кролик № 9)	11 » 15 »	1'10"—2'10"	11 » 30 »	0'45"—1'30"	12 » 35 »	1'08"—2'15"	12 » 50 »	1'10"—1'55"
18 декабря (кролик № 11)	12 » 55 »	1'07"—2'10"	13 » 05 »	0'45"—1'55"	13 » 50 »	1'07"—2'10"	13 » 55 »	1'10"—2'15"

¹ Нумерация кроликов в каждой серии исследований самостоятельная.

после прохождения анестезии. Нанесение болевого раздражения соседним, неанестезированным участкам кожи сопровождается ускорением свертывания крови, что является показателем полного сохранения рефлекторной деятельности центральной нервной системы.

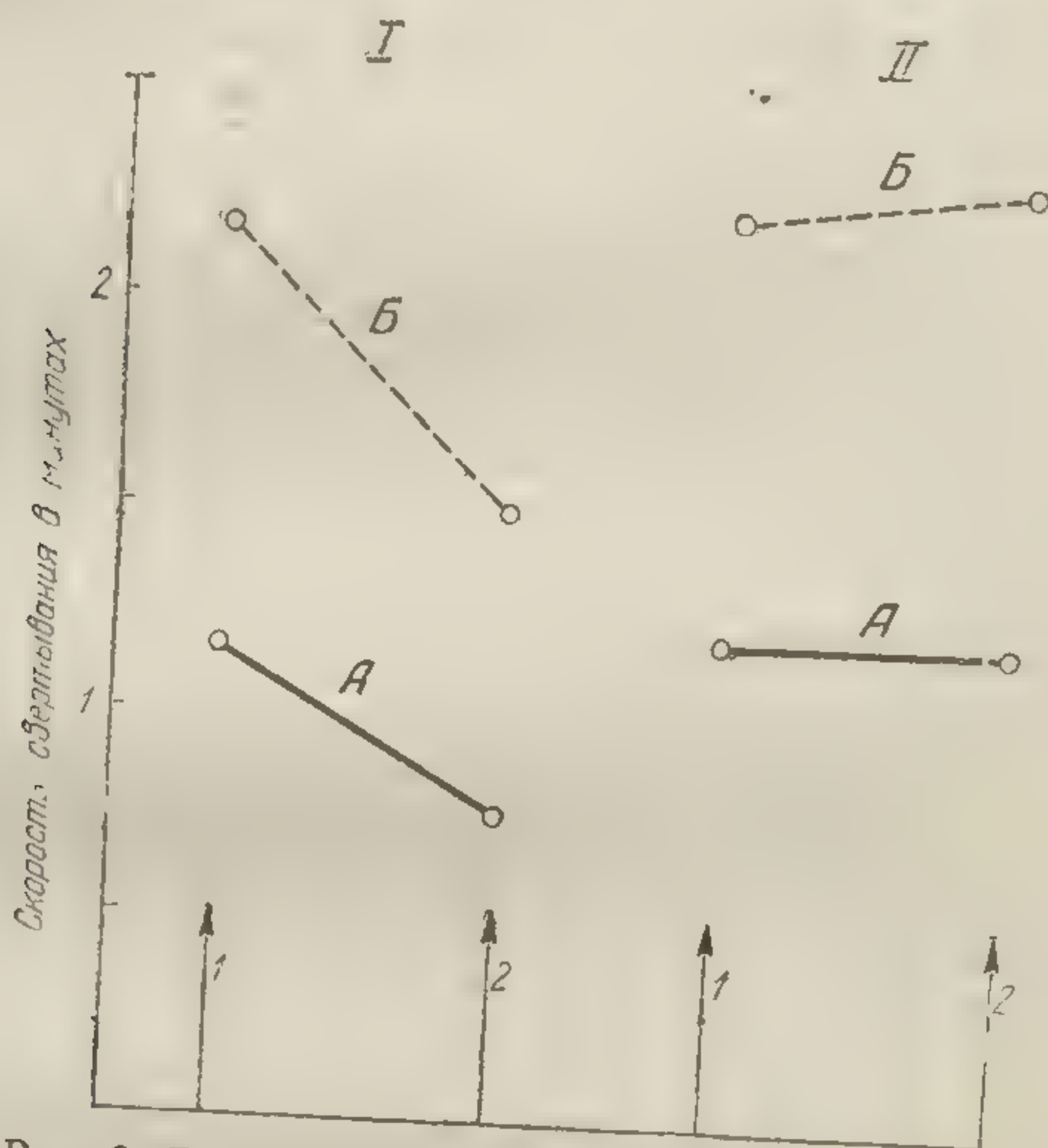


Рис. 9. Влияние болевого раздражения на скорость свертывания крови.

Начало свертывания (А), конец свертывания (Б). Стрелки показывают скорость свертывания крови до (1) и после (2) раздражения. I—до анестезии, II—после анестезии.

Аналогичная картина наблюдалась и в опытах с уколом и щипком.

Изменение количества тромбоцитов при болевом раздражении. Во всех случаях кратковременное болевое раздражение вызывает значительное увеличение количества тромбоцитов в периферической крови (табл. 4).

Количество тромбоцитов по истечении 15—20 минут после нанесения болевого раздражения возвращается к исходному числу. Эти сравнительно быстрые колебания числа тромбоцитов, надо полагать, являются результатом деятельности перераспределительных механизмов.

Увеличение количества тромбоцитов является, надо полагать, защитной реакцией организма на болевое раздражение. Однако, согласно нашим данным, а также данным Квика, Шенберджа, Уисконсина, Стефанини и Дефоржа, Байджлоу, Челмерса, увеличение количества тромбоцитов на времени

Таблица 4

Изменение числа тромбоцитов в периферической крови
после болевого раздражения

Дата исследования и № подопытного животного	Количество тромбоцитов					
	исходная величина	через 3 мин. после раздр.	через 15 мин. после раздр.	через 30 мин. после раздр.	повтор- ное раздр.	через 15 мин. после раздр.
1953 г.						
19 июня (кролик № 2)	292 500	577 920	388 025	—	—	—
27 июня (кролик № 5)	263 900	715 140	617 160	371 450	694 200	387 040
3 июля (кролик № 12)	330 480	877 929	319 200	316 000	1 055 120	332 000
6 июля (кролик № 17)	281 070	700 000	340 860	260 960	716 290	281 400
7 июля (кролик № 19)	244 200	712 000	256 780	—	1 035 000	228 420
9 июля (кролик № 22)	389 950	672 210	376 000	322 240	618 240	270 000

свертывания крови не сказывается. Отсутствие зависимости между количеством тромбоцитов и временем свертывания крови, если число тромбоцитов не падает ниже критической величины, говорит о том, что ускорение свертывания крови, наступающее при болевом раздражении, обусловлено иными факторами.

Изменение протромбинового времени при болевом раздражении. При определении протромбинового времени мы применяли разные методики — Квика, Б. А. Кудряшова, Баровской, в модификации В. Н. Козловского и В. Н. Туголукова. В наших опытах мы чаще всего пользовались методикой Б. А. Кудряшова и В. Н. Туголукова.

Изменение протромбинового времени мы изучали при кратковременных и длительных болевых раздражениях (Л. М. Метальникова) (табл. 5).

В наших экспериментах (18) с кратковременным болевым раздражением в подавляющем большинстве опытов мы наблюдали удлинение протромбинового времени в первые 10 минут и последующее четкое его укорочение. Только один раз наступило удлинение протромбинового времени без последующего укорочения.

В опытах с длительным раздражением, за исключением одного случая, наступало четкое удлинение времени формирования сгустка без последующего укорочения. В этих опытах не проявились описанные выше фазовые колебания. Протромбино-

Изменение протромбинового времени при болевых раздражениях разной продолжительности

Таблица 5

Дата исследования и № подопытного животного	Исходная величина	Протромбиновое время (в сек.)						Примечание
		через 2 мин. после раздр.	через 5 мин. после раздр.	через 10 мин. после раздр.	через 20 мин. после раздр.	через 40 мин. после раздр.	через 1 час после раздр.	
1957 г. 27 марта (кролик № 5)	19	—	21,5	14	18,5	—	19	Раздражение кожи бедра ин- дукционным то- ком 10 сек.
10 апреля (кролик № 10)	20,5	21,5	21	19,5	19,7	20,5	—	
19 марта (кролик № 13)	11	—	16,5	—	11,5	11	—	Раздражение кожи бедра ин- дукционным то- ком 2 мин.
12 апреля (кролик № 18)	19	21	20,5	21,7	21,5	20,5	—	

ное время после длительных или непродолжительных раздражений возвращается к исходному уровню через 30—40 минут. а в отдельных опытах через 1 час — 1 час 30 минут.

Изменение количества фибрина при болевом раздражении. Количество фибрина определялось по методике Р. А. Рутберг. Во всех восьми опытах при болевом раздражении количество фибрина увеличивается, лишь в одном опыте не удалось зарегистрировать каких-либо изменений (табл. 6).

Из приведенных протоколов следует, что после болевого раздражения количество фибрина возрастает. Отличие в сдвигах при раздражениях разной продолжительности заключается в том, что после кратковременного раздражения содержание фибрина через час уже соответствует исходному количеству, а при длительном раздражении срок возврата к исходной величине более длительный. Наконец, необходимо отметить и то обстоятельство, что количественные изменения фибрина после болевого раздражения наступают быстро — через 1—2 минуты.

Изменение тромбопластической активности при болевом раздражении. Тромбопластическая активность определялась по Б. А. Кудряшову. Из 22 опытов только в одном после болевого раздражения тромбопластическая активность не изменилась, а в остальных всегда наблюдалось ее повышение (табл. 7).

Кратковременное и длительное болевое раздражение ведет к укорочению времени образования сгустка с возвратом к исходной скорости через 15—20 минут.

Т а б л и ц а 6

Изменение количества фибрина при болевом раздражении

Дата исследо- вания и № подопытного животного	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Количество фибрина (в мг)
1953 г. 19 мая (кролик № 2)	Исходная величина	1'35"—3'25"	4,87
	Раздражение кожи спины индукционным током 5 мин.		
	Через 2 мин. после раз- дражения	0'55"—2'25"	6,2
	Через 15 мин. после раз- дражения	1'25"—2'45"	5,7
	Через 1 час после раздра- жения	1'50"—3'10"	6,5
20 мая (кролик № 3)	Исходная величина	1'35"—3'00"	5,5
	Раздражение кожи спины индукционным током 3 мин.		
	Через 2 мин. после раз- дражения	—	6,0
	Через 15 мин. после раз- дражения	1'15"—2'00"	5,6
	Через 1 час 15 мин. после раздражения	1'30"—3'00"	6,6
6 июня (кролик № 5)	Исходная величина	1'25"—3'00"	5,0
	Раздражение кожи спины индукционным током 20 сек.		
	Через 2 мин. после раз- дражения	50"—2'15"	5,5
	Через 15 мин. после раз- дражения	1'20"—2'55"	5,7
	Через 45 мин. после раз- дражения	—	5,3
19 июня (кролик № 6)	Исходная величина	1'05"—2'05"	5,8
	Раздражение кожи спины индукционным током 20 сек.		
	Через 2 мин. после раз- дражения	0'30"—1'15"	6,6
	Через 30 мин. после раз- дражения	1'15"—2'30"	6,3
	Через 1 час 10 мин. после раздражения	1'10"—2'25"	6,0

Таблица 7

Изменение тромбопластической активности под влиянием
болевого раздражения

Дата исследо- вания и № подопытного животного	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Время обра- зования сгустка (в сек.)
1956 г. 20 июня (кролик № 1)	Исходная величина	1'15"—2'30"	53
	Раздражение кожи индук- ционным током 10 сек.		
	Через 1 мин. после раз- дражения	0'40"—1'30"	44,5
26 июня (кролик № 4)	Через 20 мин. после раз- дражения	1'15"—2'35"	50,5
	Исходная величина	1'15"—2'20"	66
	Раздражение кожи индук- ционным током 10 сек.		
30 июня (кролик № 12)	Через 1 мин. после раз- дражения	0'45"—1'40"	54
	Через 5 мин. после раз- дражения	0'46"—1'50"	59
	Через 15 мин. после раз- дражения	1'07"—2'10"	71,5
3 июля (кролик № 20)	Через 15 мин. после раз- дражения	1'20"—2'20"	53,5
	Исходная величина	1'20"—2'20"	
	Раздражение кожи индук- ционным током 10 сек.		
	Через 1 мин. после раз- дражения	0'50"—2'00"	46
	Через 15 мин. после раз- дражения	1'20"—2'10"	54,5
	Исходная величина		76
	Раздражение кожи индук- ционным током 2 мин.		
	Через 5 мин. после раз- дражения		39
	Через 20 мин. после раз- дражения		77,5

Характерной особенностью этой реакции является ее быстрое наступление — почти одновременно с ускорением свертывания крови, немедленно после болевого раздражения. Отличие между реакцией на длительное и кратковременное раздражение заключается в том, что ускорение образования сгустка при длительном раздражении выражено более резко (50% исходного),

чем при кратковременном (15—20% исходного). Повышение тромбопластической активности крови и понижение ее анти-тромбиновой активности при болевом раздражении отмечено В. П. Балуда (1957, 1958).

Сопоставление динамики изменений протромбинового времени и тромбопластической активности с ходом изменения времени свертывания крови, а также колебания количества фибрина (рис. 10) дает основание для утверждения, что изменение

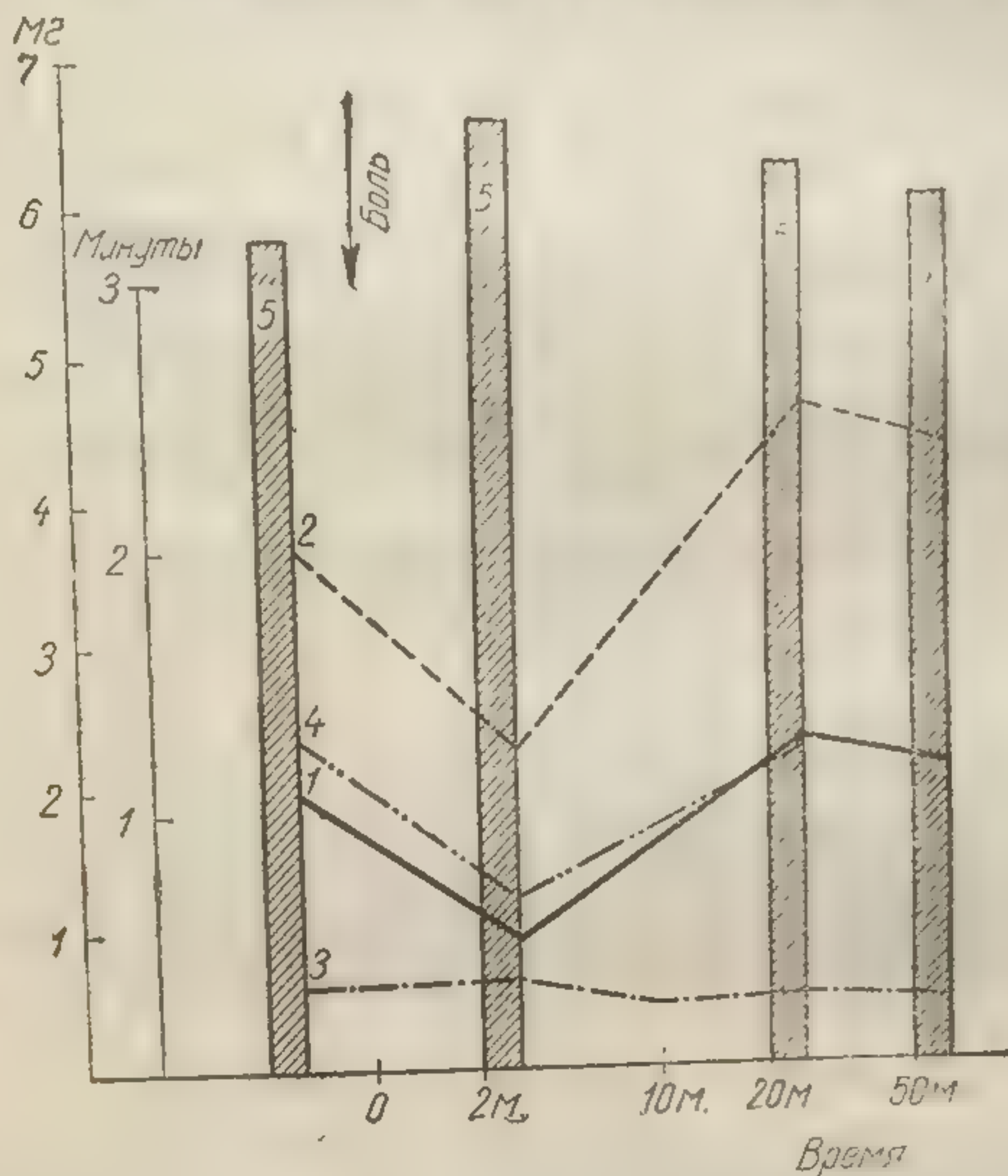


Рис. 10. Изменение скорости свертывания крови (начало (1) и конец (2) свертывания), протромбинового времени (3), тромбопластической активности (4) и количества фибрина (5) после болевого раздражения

времени свертывания крови при болевых раздражениях в первую очередь связано с изменением тромбопластической активности крови.

Подобное утверждение вытекает из того, что изменение тромбопластической активности наступает через 1 минуту, а возможно и раньше, после нанесения болевого раздражения. Это можно и раньше, после нанесения болевого раздражения во времени совпадает с наступлением ускорения свертывания крови. Между тем изменение протромбинового времени регистрируется только через 6—8 минут после нанесения болевого раздражения. Что же касается количественных изменений фибрина, то его концентрация изменяется почти одновременно с началом свертывания.

Влияние на время свертывания крови температурных воздействий на организм. Имеются многочисленные наблюдения, согласно которым под влиянием тепла свертывание крови ускоряется, а под влиянием холода оно, напротив, замедляется. Это основано на том, что кровь, помещенная в холод, продолжительное время не свертывается, а при более высокой температуре свертывание наступает быстрее. Поскольку свертывание крови представляет собой ферментативный процесс, то, естественно, что температура среды в опыте *in vitro* влияет на скорость его протекания.

В 1927 г. И. Г. Клебанский исследовал влияние температуры на свертывание крови у теплокровных и холоднокровных животных (кролик, голубь и лягушка) и установил, что оптимум температуры свертывания крови как теплокровных, так и холоднокровных находится в пределах $37,5^{\circ}\text{C}$. На холоде же свертывание крови как одних, так и других замедляется с той лишь разницей, что у теплокровных замедление выражено более резко.

На зависимость между температурой окружающей среды и временем свертывания нормальной, цитратной и гепариновой крови указывают Лознер и Волк (J. Losner, B. Volk, 1953).

Нам казалось, что температурные воздействия на целостный организм могут наряду с другими защитными процессами вызвать соответствующую реакцию системы свертывания крови.

Мы поставили опыты с кроликами, у которых части тела охлаждались льдом или снегом. В других опытах кролики помещались в специальный шкаф при низкой или высокой температуре.

Результаты опытов приведены в табл. 8.

Мы привели лишь небольшую часть из 76 опытов, поставленных с охлаждением. Как видно из протоколов опытов, через 10—30 секунд после прикладывания льда наступает значительное ускорение свертывания крови. Столь быстрая реакция говорит о рефлекторном механизме наступившего изменения. С другой стороны, это показывает исключительную лабильность системы свертывания крови. Подобная быстрота реакции является биологически оправданной, так как защитная роль свертывания крови может быть наиболее эффективно осуществлена только при быстром протекании этого процесса.

Ускорение свертывания крови продолжается в течение всего периода охлаждения и еще 10—20 минут после его прекращения. По истечении этого срока вновь восстанавливается исходная скорость свертывания крови (рис. 11). В некоторых опытах на 15—20-й минуте охлаждения наблюдалось быстро проходящее удлинение времени свертывания. В 3 опытах охлаждение не вызвало изменений во времени свертывания крови.

Охлаждение крови до $1-2^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут (W. Сгук а. A. Oliveira, 1958) приводит к потере его нормальных гемостати-

Таблица 8

Влияние на время свертывания крови охлаждения организма

Дата исследо- вания и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
1953 г. 21 декабря (кролик № 4)	13 час 15 мин.	Исходная величина	1'13"—2'30"
	13 » 30 »	Охлаждение части тела кролика	
	13 » 35 »	Повторное взятие	0'55"—2'00"
	13 » 43 »	» »	0'45"—2'05"
	13 » 45 »	Охлаждение прекращено	
	13 » 50 »	Повторное взятие	0'45"—1'45"
	14 » 00 »	» »	1'05"—2'15"
	12 » 10 »	Исходная величина	1'05"—2'20"
	12 » 20 »	Повторное определение	1'00"—2'15"
	12 » 21 »	Охлаждение части тела кролика	
22 декабря (кролик № 15)		Повторное определение через 30 сек.	0'40"—2'00"
		Повторное определение через 5 мин.	0'45"—2'00"
		Повторное определение через 15 мин.	0'40"—1'30"
	12 » 36 »	Охлаждение прекращено	
	12 » 38 »	Повторное определение	0'30"—1'25"
	13 » 45 »	» »	1'00"—2'17"
	14 » 00 »	» »	1'12"—2'30"
	12 » 55 »	Исходная величина	1'15"—2'10"
	13 » 00 »	Охлаждение части тела кролика	
		Повторное определение через 10 сек.	0'45"—1'40"
1954 г. 27 января (кролик № 24)		Повторное определение через 5 мин.	0'30"—1'40"
		Повторное определение через 10 мин.	0'55"—2'05"
		Повторное определение через 15 мин.	0'55"—2'00"
		Повторное определение через 20 мин.	0'50"—2'00"
	13 » 20 »	Охлаждение прекращено	
	13 » 25 »	Повторное охлаждение	1'00"—2'00"
	13 » 35 »	» »	0'55"—1'55"
	14 » 00 »	» »	1'15"—2'20"

Продолжение

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
19 февраля (кролик № 47)	13 час. 40 мин.	Исходная величина . . .	1'14"—2'30"
	13 » 50 »	Охлаждение части тела кролика	
		Повторное определение через 1 мин.	0'50"—1'55"
		Повторное определение через 5 мин.	0'55"—2'00"
		Повторное определение через 10 мин.	0'50"—2'00"
		Повторное определение через 15 мин.	0'55"—2'00"
		Повторное определение через 20 мин.	0'45"—1'50"
	14 » 15 »	Охлаждение прекращено, повторно взята кровь	1'00"—2'05"
	14 » 25 »	Повторное определение	0'55"—2'00"
	14 » 35 »	» »	1'10"—2'35"
22 февраля (кролик № 55)	12 » 15 »	Исходная величина . . .	1'15"—3'50"
	12 » 20 »	Охлаждение части тела кролика	
		Повторное определение через 15 мин.	0'55"—2'00"
		Повторное определение через 5 мин.	0'50"—2'00"
		Повторное определение через 10 мин.	1'00"—2'05"
		Повторное определение через 15 мин.	1'00"—2'00"
		Повторное определение через 20 мин.	0'58"—2'05"
	12 » 40 »	Охлаждение прекращено	
	12 » 45 »	Повторное определение	0'45"—2'00"
	13 » 00 »	» »	1'20"—3'30"

ческих свойств. Последующее нагревание не приводит к восстановлению.

Дж. Сатерланд и Д. Кампбелл (G. B. Sutherland, D. H. Campbell, 1956) продержали 6 кроликов в холодном помещении в течение двух месяцев. После двухмесячного пребывания на холоде у кроликов время свертывания крови удлинилось. Укоротилось протромбиновое время, увеличилось число тромбоцитов и др. Из возникшего противоречия автор находит выход

в предположении, что, возможно, удлинение свертывания крови обусловлено повышенным сопротивлением тромбоцитов или некоторыми химическими изменениями тромбопластина.

Возможно, что длительное охлаждение может сказаться на нормальном ходе физиологических процессов и вызвать удлинение времени свертывания крови.

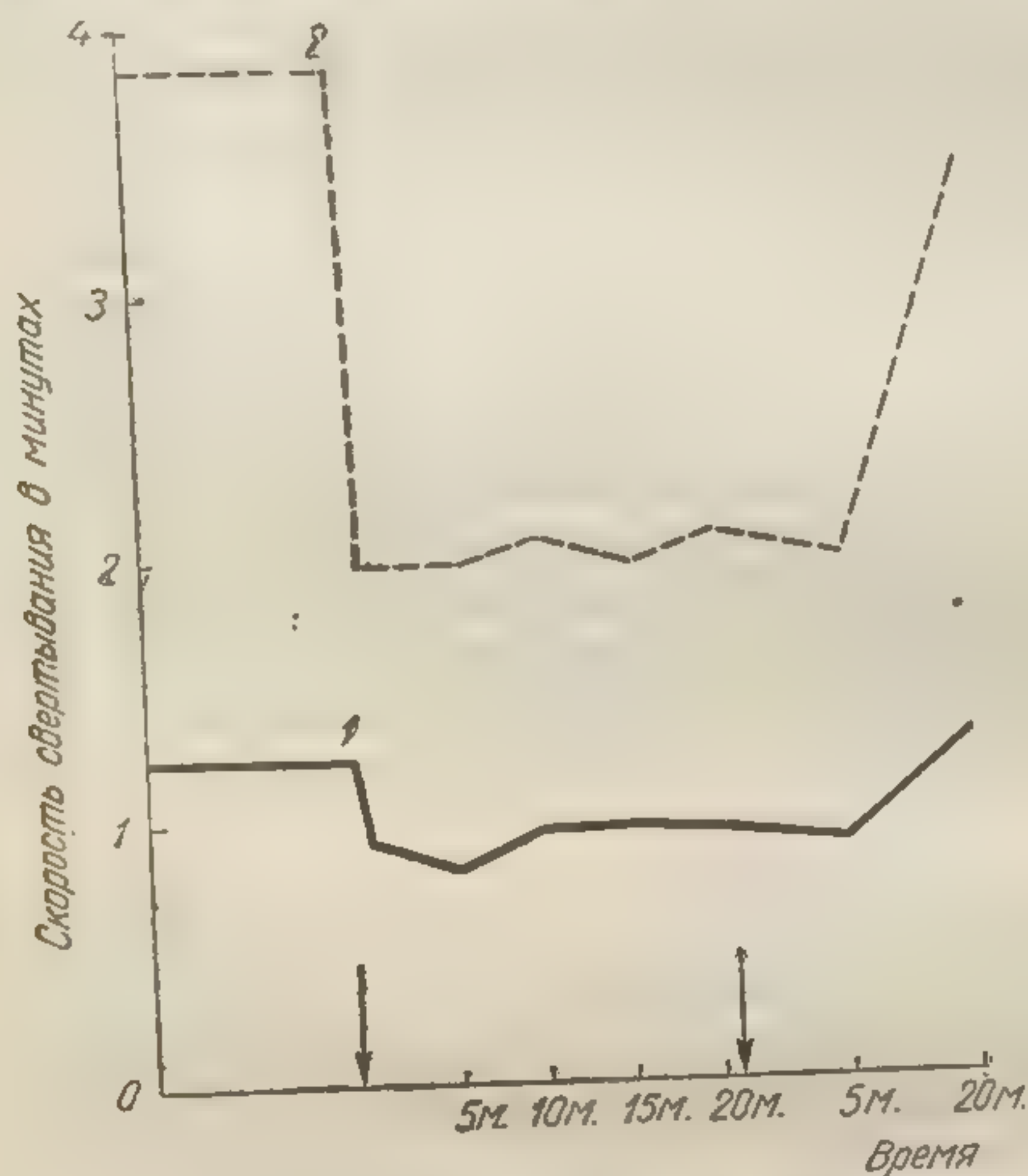


Рис. 11. Изменение скорости свертывания крови при воздействии холодом на организм.

Начало свертывания (1), конец свертывания (2). Стрелки показывают продолжительность охлаждения. Изменение в скорости свертывания произошло через 15 секунд после начала охлаждения.

Изучение свертывания крови при гипотермии у животных и у людей показало резкое замедление времени свертывания крови. Изучение колебания факторов свертывания (J. Bunker, R. Goldstein, 1958) у 10 больных при гипотермическом состоянии, вызванном обкладыванием их тел мешками со льдом в течение 3—4 часов, выявило отсутствие существенных изменений компонентов свертывания, за исключением сниженного потребления протромбина. Количество тромбоцитов, интенсивность образования тромбопластина, протромбиновое время, концентрация акцелератора-глобулина, проконвертина и фибриногена не изменились. В связи с понижением общей температуры тела, как предполагается, имеет место снижение активности факторов свертывания крови, чем и объясняется отсутствие интраваскулярного тромбоза, который мог бы иметь место при замедленном кровотоке в условиях гипотермии.

Исследование времени и факторов свертывания проб крови охлажденным углекислым снегом кошек при ректальной температуре 36, 30, 25, 15, 5 и 0 °C не выявило каких-либо изменений системы свертывания крови (M. Niewiarowska, 1957).

Значительное ускорение свертывания крови наступает также при нагревании кожи лапки или иного участка тела. В одном из опытов (8.1.1954) при исходной скорости свертывания крови, равной 1 минуте 8 секундам — 2 минутам 15 секундам, была нагрета кожа лапки кролика теплой грелкой. В результате нагревания лапки скорость свертывания крови стала равной 45 секундам — 1 минуте 45 секундам. Однако, в отличие от опытов с охлаждением в этих опытах, исходная скорость свертывания восстанавливается в течение нескольких минут. Увеличение количества клеточных элементов крови как при охлаждении, так и при нагревании наблюдали Мун и Тершаковец (V. Moon, G. Terschakowec, 1954). С целью контроля в некоторых опытах мы прикладывали к телу кролика предметы с обычной комнатной температурой. В этих случаях изменений скорости свертывания не наступало.

ОРИЕНТИРОВОЧНЫЙ РЕФЛЕКС

Лабильность свертывания крови можно наблюдать при ориентировочных рефлексах (табл. 9).

Приведенные протоколы показывают, что изменение внешней среды и внезапное появление нового раздражителя вызывает

Таблица 9

Изменение времени свертывания крови при ориентировочных рефлексах

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
1954 г. 8 января (кролик № 1)	14 час. 25 мин.	Исходная величина	1'20"—2'20"
	14 » 30 »	Стук. Повторное определение	0'45"—1'40"
	14 » 40 »	Повторное определение	1'17"—2'20"
9 января (кролик № 3)	12 » 05 »	Исходная величина	1'20"—2'15"
	12 » 10 »	Стук. Повторное определение	1'05"—2'00"
	12 » 20 »	Повторное определение	1'20"—2'15"
2 февраля (кролик № 5)	12 » 35 »	Исходная величина	1'05"—2'15"
	12 » 40 »	Стук. Повторное определение	0'50"—1'50"
	12 » 45 »	Повторное определение	1'10"—2'35"

ориентировочную реакцию, компонентом которой является ускорение свертывания крови.

Биологически наиболее целесообразной реакцией при появлении нового раздражителя является защитная реакция. Поэтому компоненты ориентировочного рефлекса надо рассматривать как защитные реакции, направленные в первую очередь на приспособление организма к отражению неизвестного фактора и защите от его возможного вредного влияния.

В заключение можно отметить, что кратковременное болевое раздражение кожи кролика немедленно вызывает заметное ускорение свертывания крови с последующим (через 10—20 минут) возвратом к исходной величине. Такая быстрота реакции говорит о чисто рефлекторном механизме ускорения свертывания крови. При применении сильных и длительных раздражений возврат к исходной величине наблюдается только через 1 час 30 минут — 2 часа 30 минут.

Сопоставление времени возврата к исходной величине при кратковременных и длительных болевых раздражениях позволяет высказать мнение о двухфазном характере действия регуляторного механизма: рефлекторном и рефлекторно-гуморальном.

В первую фазу — при кратковременном болевом раздражении включается лишь рефлекторный механизм без дополнительного гуморального звена.

Во вторую фазу — при длительном и сильном болевом раздражении включается и гуморальное звено, вероятно, продукция адреналина надпочечниками. Этим обстоятельством, возможно, объясняется продолжительность периода возврата к исходному состоянию в этих случаях. Это допущение подтверждается излагаемыми в дальнейшем нашими экспериментами с инъекцией адреналина, когда для восстановления времени свертывания и его факторов требуется несколько часов.

Ускорение свертывания крови при кратковременном болевом раздражении сопровождается изменением протромбинового времени, колебанием количества фибрина и повышением тромбопластической активности.

Ускорение свертывания крови при болевом раздражении, вероятно, обусловлено в первую очередь повышением тромбопластической активности.

Местное воздействие холодом или теплом на целостный организм вызывает ускорение свертывания крови. В связи с этим надо полагать, что местное прикладывание холода при кровотоках, помимо сужения кровеносных сосудов, вызывает рефлекторное ускорение свертывания крови.





ГЛАВА XIII

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Известные работы Клода Бернара, Дж. Ленглей, Л. А. Орбели привели к созданию довольно стройной системы представлений о вегетативной нервной системе.

Современная физиология накопила значительный материал, освещающий роль симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в регуляции разных функций организма.

Накоплены данные о влиянии вегетативной нервной системы на свертывание крови. Особое внимание в этих исследованиях было обращено на изучение характера действия симпатической нервной системы на процессы свертывания крови.

РОЛЬ СИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

Исследования В. Кеннона привели к взгляду, что адреналовая система регулирует свертывание крови. Однако в дальнейшем изучение влияния симпатических нервов дало основание считать, что регуляция свертывания крови осуществляется симпатико-адреналовой системой. Было показано, что раздражение симпатических нервов вызывает ускорение свертывания крови, повышение концентрации протромбина, увеличение числа тромбоцитов и др. Примерно подобные изменения вызывает и инъекция адреналина, хотя имеются работы, отрицающие влияние инъекции адреналина на факторы свертывания крови.

Имеется большая группа работ, направленная на выяснение влияния разных фармакологических и лекарственных веществ, экстрактов разных органов, ионов и солей, витаминов, белков, аминокислот и других на свертывание крови (С. М. Рубашев, 1911; И. С. Белозор, 1926; В. Г. Беспалов, 1926; Л. А. Баринштейн, 1927; J. Fougler, C. Mills, 1930; В. В. Шубаков, 1934; J. Kuhnau, 1936; В. С. Гостев, 1940; В. С. Гостев, М. И. Пет-

ряшина, С.
1951; М. М.
1953; С. С.
G. Phillip, M.
har, M. C. P.
F. Grandear
a. oth.
T. W. Shee
A. Boatto,
E. C. Ив
1958).

До наст
нений сверт
ческой нерв

Можно с
нием симпат
том. В оста
казалось це
ные с влия
адреналина
на тромбоц

Влияние
Ускоряюще
звано. При
время сверт
по данным
цитоз.

Характе
с его дозиро
Им было по
ление, а за
ботав этот в
ция неболь
дении 1 : 10
через 10—4
тромбоцитс
длительнос
ведении 1
крови и во
через 15—2

Наша э
адреналина

Как сле
тов, при в
лых доз а
вания кров
времени св
налина. У

ряшина, С. А. Поповкина, А. К. Сааков, 1950; Н. Н. Попова, 1951; М. М. Николаева, 1951, 1954, 1957; А. И. Полежаева, 1953; C. Sen, C. Sen, 1955; W. Richter, H. Hohnen, 1955; G. Phillip, M. Weiner and oth., 1955; T. R. Pilington, 1957; E. Sohar, M. C. Rosenthal, D. Adlersbeng, 1957; A. Keys, R. Buzina, F. Grandeand, J. Anderson, 1957; J. D. Billimoria, E. Lackey a. oth., 1957; J. Borrero, E. Sheppard, S. Wricht, 1958; T. W. Sheehy, J. W. Eichelberger, 1958; G. A. Cappelletti, A. Boatto, 1958; M. K. Ramanathau and C. Copalan, 1958; Е. С. Иваницкий-Василенко, 1958; E. Mandal a. oth., 1958).

До настоящего времени нет полной ясности в оценке изменений свертывания крови, наступающих под влиянием симпатической нервной системы и адреналина.

Можно считать, что ускорение свертывания крови под влиянием симпатической нервной системы является бесспорным фактом. В остальном данные противоречивы. В связи с этим нам казалось целесообразным уточнить некоторые вопросы, связанные с влиянием симпатической нервной системы и инъекции адреналина на свертывание крови, и рассмотреть их влияние на тромбоциты.

Влияние адреналина на свертывание крови и тромбоциты. Ускоряющее влияние адреналина на свертывание крови общепризнано. При подкожном или внутривенном его введении всегда время свертывания крови значительно укорачивается. При этом, по данным некоторых авторов, наступает выраженный тромбоцитоз.

Характер действия адреналина некоторые авторы связывают с его дозировкой, что в свое время было отмечено В. Кенноном. Им было показано, что большие дозы вначале вызывают замедление, а затем ускорение свертывания крови. Подробно разработав этот вопрос, Н. С. Джавадян (1950) указывает, что инъекция небольших доз адреналина (0,15 мл на 1 кг веса при разведении 1 : 1000) вызывает ускорение свертывания, наступающее через 10—15 минут после введения; через 3—10 минут наступает тромбоцитопения, которая вскоре сменяется тромбоцитозом, длительностью 1 час. Большие дозы (0,3 мл на 1 кг веса при разведении 1 : 1000) часто вызывают замедление свертывания крови и всегда кратковременный тромбоцитоз, сменяющийся через 15—20 минут критически наступающей тромбопенией.

Наши эксперименты с внутривенной и подкожной инъекцией адреналина дали несколько иные результаты (табл. 10).

Как следует из приведенной таблицы и протоколов 29 опытов, при внутривенной и подкожной инъекции больших и малых доз адреналина непременно наступало ускорение свертывания крови (рис. 12). Мы ни разу не смогли отметить удлинение времени свертывания при инъекции даже массивных доз адреналина. Ускорение свертывания наступает во всех случаях

Таблица 10

Влияние адреналина на свертывание крови и тромбоциты

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбодитограмма			
					до 2,5 μ	2,5 3,5 μ	3 4,0 μ	больше 4 μ
1957 г. 30 октября (кролик № 1)	11 час. 45 мин.	Исходная величина	1'05"—2'45"					
	12 » 15 »	Повторное определение	1'05"—2'45"	599 460	50	25	24	1
	12 » 30 »	Внутривенная инъекция адреналина — 0,025 мл (1 : 1000) на 1 кг веса						
	12 » 31 »	Повторное определение	0'30"—1'20"	349 530	66	43	16	5
	12 » 45 »	» »	0'30"—1'20"	391 760	37	45	38	10
	13 » 00 »	» »	0'40"—1'50"	524 420	74	42	14	
	14 » 30 »	» »	0'30"—1'50"	494 900	28	35	35	2
	15 » 30 »	» »	0'50"—1'30"	579 820	73	16	10	1
	16 » 30 »	» »	0'50"—1'20"	685 000	67	47	14	2
	17 » 30 »	» »	1'05"—2'45"	607 040	16	38	40	6
4 октября (кролик № 7)	12 » 15 »	Исходная величина	1'10"—3'00"	617 400	50	39	9	2
	12 » 30 »	Внутривенная инъекция адреналина — 0,125 мл (1 : 1000) на 1 кг веса.						
	12 » 31 »	Повторное определение	0'45"—1'56"	456 600	41	42	16	1
	12 » 45 »	» »	0'45"—1'55"	454 500	16	35	44	5
	13 » 00 »	» »	0'45"—1'55"	550 600	20	43	30	7
	13 » 30 »	» »	0'45"—2'00"	509 850	28	40	25	7
	14 » 30 »	» »	0'45"—1'55"	487 560	30	41	26	3
	15 » 30 »	» »	0'45"—2'15"	462 400	29	32	27	12
	16 » 30 »	» »	0'50"—2'00"	708 120	12	24	42	22
	17 » 30 »	» »	1'00"—2'45"	637 320	28	35	28	9
	18 » 30 »	» »	1'00"—3'00"	470 600	37	36	23	4

Продолжение табл. 10

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбодитограмма			
					до 2,5 μ	2,5 3,5 μ	3 4,0 μ	больше 4 μ

Продолжение табл. 10

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбо- цитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 р.	2,5— 3,5 р.	3,5— 4,0 р.	больше 4 р.
11 декабря (кролик № 12)	12 час. 30 мин.	Исходная величина	1'05"—2'05"	716 680	45	37	17	1
	12 » 55 »	Повторное определение	1'05"—2'05"					
	13 » 05 »	Подкожная инъекция адренали- на — 0,15 мл (1:1000) на 1 кг веса						
	13 » 06 »	Повторное определение	0'30"—1'30"	642 240	52	35	13	—
	13 » 20 »	» »	0'40"—1'00"	518 000	56	31	13	—
	13 » 35 »	» »	0'30"—1'30"	529 840	64	27	9	—
	14 » 05 »	» »	0'35"—1'50"	571 480	41	21	34	4
	15 » 05 »	» »	0'40"—2'00"	539 600	44	31	22	3
	16 » 05 »	» »	1'05"—2'05"	435 600	54	33	12	1
	17 » 05 »	» »	1'05"—2'05"	563 830	56	37	7	—
27 ноября (кролик № 19)	11 » 15 »	Исходная величина	1'20"—2'45"	568 100	47	43	10	—
	11 » 30 »	Повторное определение	1'20"—2'45"					
	12 » 35 »	Подкожная инъекция адренали- на — 0,5 мл (1:1000) на 1 кг веса						
	12 » 36 »	Повторное определение	1'10"—2'10"	422 670	58	31	11	—
	12 » 50 »	» »	0'40"—2'00"	447 120	48	36	16	—
	13 » 35 »	» »	0'30"—1'30"	434 500	47	24	24	5
	15 » 35 »	» »	0'40"—2'10"	496 000	56	37	7	—
	16 » 35 »	» »	1'00"—2'25"	470 800	49	27	24	—
	17 » 35 »	» »	1'20"—2'47"	425 140	46	36	17	1

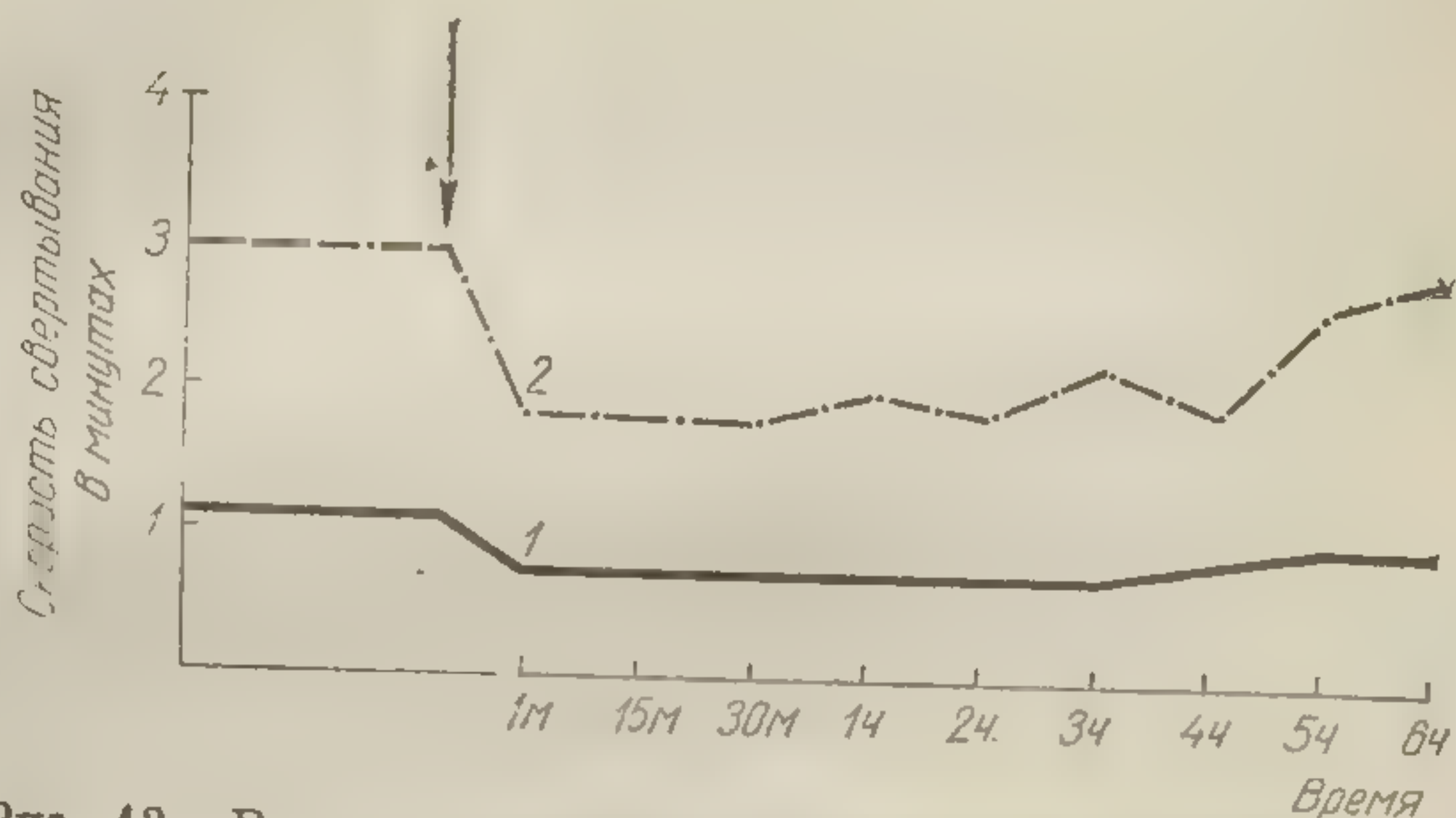


Рис. 12. Влияние адреналина на скорость свертывания крови.

Начало свертывания (1), конец свертывания (2). Стрелка показывает момент инъекции адреналина

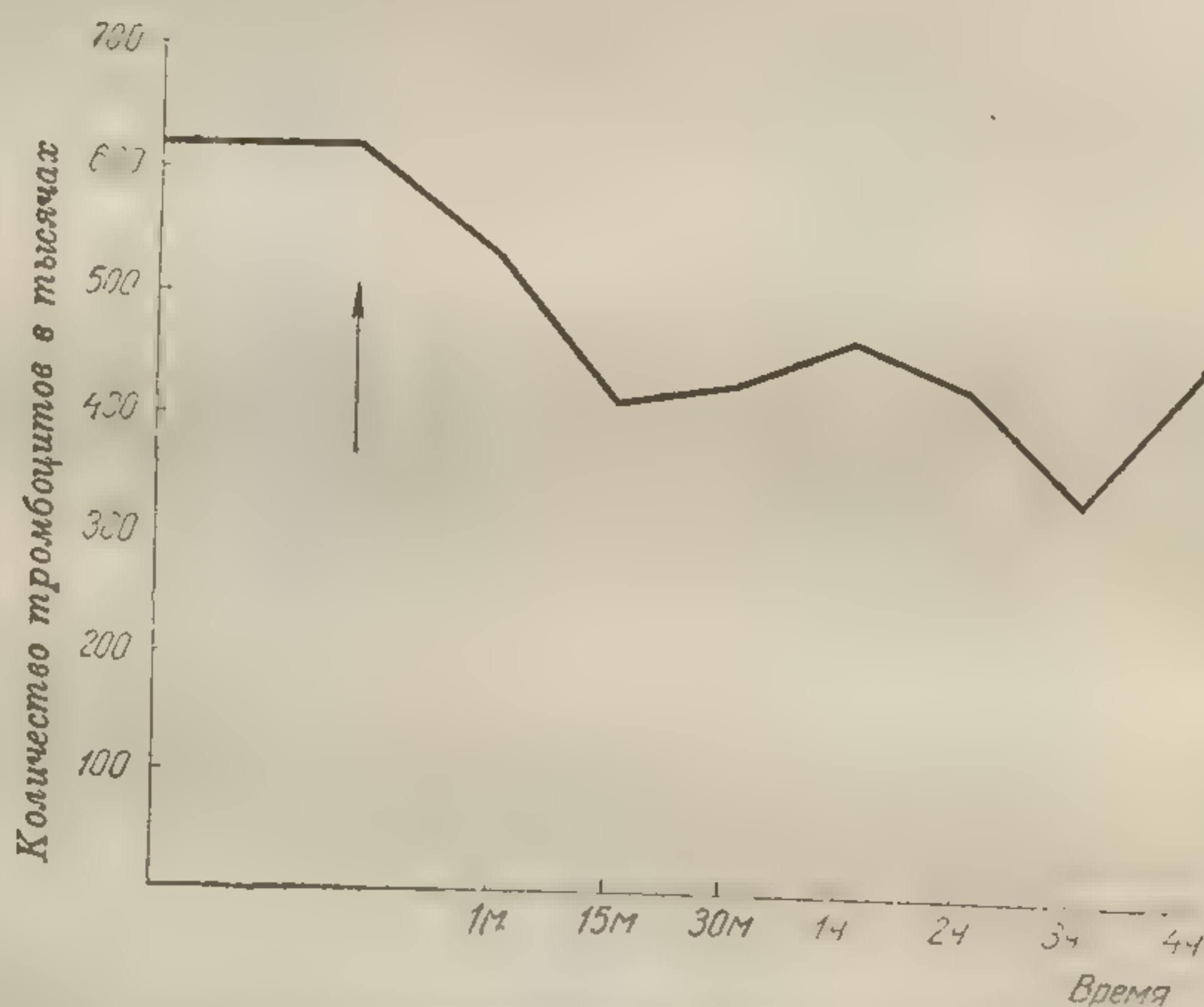


Рис. 13. Влияние адреналина на количество тромбоцитов. Стрелка показывает момент инъекции адреналина

немедленно. Свертывание крови, взятой через одну минуту после инъекции адреналина, уже ускорено.

Ускорение свертывания крови, вызванное внутривенной инъекцией адреналина, возвращается к исходному уровню через 4—5 часов. Процесс восстановления становится заметным через 3—4 часа. При подкожном введении время свертывания до исходного уровня восстанавливается несколько быстрее.

При внутривенном введении адреналина количество тромбоцитов в периферической крови снижается (рис. 13). Наступившая тромбопения длится 3—5 часов. В отдельных опытах тромбопении предшествует кратковременный тромбоцитоз продолжительностью 10—15 минут. Наступившая тромбопения проходит, и количество тромбоцитов возвращается к исходному уровню не ранее 5—6 часов после инъекции адреналина.

При подкожной инъекции малых доз адреналина также наступает тромбопения или количество тромбоцитов остается практически неизменным. Такова картина и при подкожном введении больших доз; лишь в одном опыте мы наблюдали четкий тромбоцитоз. В этих условиях опыта сдвиги менее выражены и восстанавливаются до исходного состояния значительно раньше, чем при внутривенной инъекции.

Характерным изменением тромбоцитарной формулы является ее сдвиг в сторону крупных форм и появление больших тромбоцитов диаметром более 4μ (рис. 14). Это особенно резко вы-

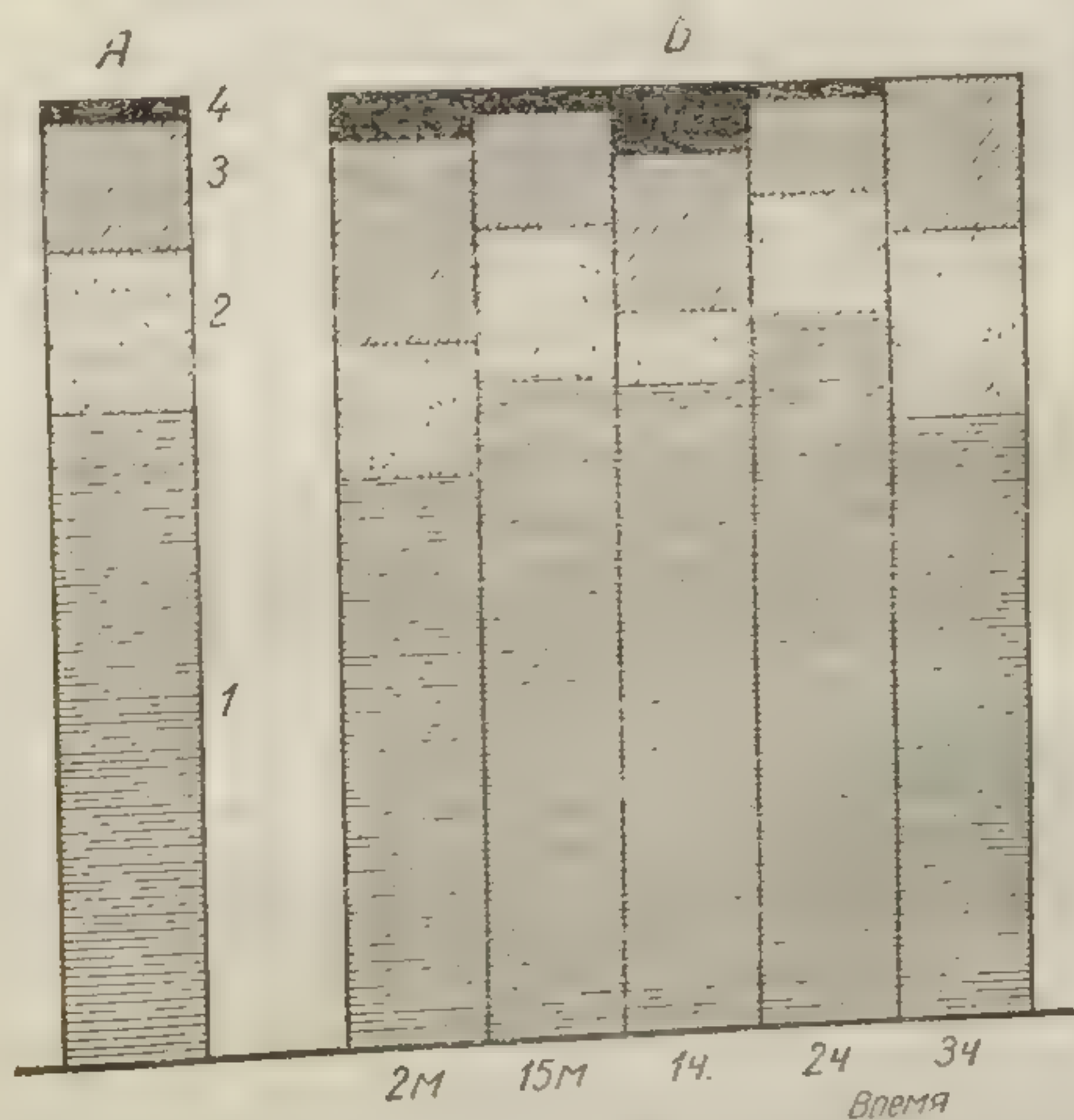


Рис. 14. Тромбоцитограммы до (А) и после (Б) инъекции адреналина.
1 — тромбоциты размером $2,5 \mu$; 2 — тромбоциты размером от $2,5$ до $3,5 \mu$; 3 — тромбоциты размером от $3,5$ до 4μ ; 4 — тромбоциты размером больше 4μ .

ражено при внутривенной инъекции адреналина. Особенно большое количество крупных форм появляется по истечении 30—60 минут после введения. Через 6 часов тромбоцитарная формула чаще всего не имеет первоначальной картины.

Изменение протромбинового времени при инъекции адреналина. Инъекция 0,15 мл раствора адреналина 1 : 1000 на 1 кг веса вызывает четкое укорочение протромбинового времени (табл. 11).

Таблица 11

Влияние инъекции адреналина на протромбиновое время

Дата исследования и № подопытного животного	Протромбиновое время (в сек.)			
	исходная величина	через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час
1958 г.				
6 января (кролик № 1)	17	14,5	10,5	12
7 января (кролик № 3)	16	15	13	14
8 января (кролик № 4)	17	17	16	16

Полученные нами данные, свидетельствующие об укорочении протромбинового времени под влиянием адреналина, полностью согласуются с литературными данными. Необходимо только отметить, что по истечении часа уровень протромбина не доходит до исходного.

Изменение количества фибрина при инъекции адреналина. В первые пять минут после инъекции адреналина (0,15 мл на 1 кг веса) при разведении 1 : 1000 количество фибрина не изменяется. В последующие 30 минут в некоторых опытах наблюдается заметное снижение количества фибрина. Через час количество фибрина во всех опытах резко снижается (табл. 12).

Таблица 12

Влияние адреналина на количество фибрина

Дата исследования и № подопытного животного	Исходное количество фибрина (в мг)	Количество фибрина после инъекции адреналина (в мг)		
		через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час
1958 г.				
6 января (кролик № 1) . . .	11	11	7	7
7 января (кролик № 2) . . .	7	7	7	4,5
17 января (кролик № 4) . .	7	7	7	—
18 января (кролик № 5) . .	7	7	6,5	5,5

При рассмотрении таблицы обращает на себя внимание то обстоятельство, что, в отличие от рассмотренных в предыдущей главе опытов с влиянием болевого раздражения на количество фибрина, уменьшение количества фибрина при инъекции адреналина наступает намного позже, чем при болевом раздражении. Отличие в сроках возникновения описанных изменений подтверждает высказанную в предыдущей главе мысль о двухфазном механизме регуляции свертывания крови.

Изменение тромбопластической активности при инъекции адреналина. Под влиянием адреналина тромбопластическая активность заметно повышается, лишь в одном опыте из шести она несколько снизилась. Тромбопластическая активность повышается в первые минуты после инъекции, и через час начинается возврат к исходному времени (табл. 13).

Таблица 13

Влияние инъекции адреналина на тромбопластическую активность

Дата исследования и № подопытного животного	Исходный показатель	Показатель тромбопластической активности после инъекции адреналина (в сек.)		
		через 5 мин.	через 30 ми н.	через 1 час
1958 г.				
6 января (кролик № 2) . . .	56	55	53	48
8 января (кролик № 3) . . .	71	59	52	—
19 января (кролик № 4) . . .	73	54	44	55
29 января (кролик № 5) . . .	52	45	43,5	49

Сопоставление данных, полученных при изучении влияния адреналина на свертывание крови и его факторы (рис. 15), показывает, что наиболее быстро изменяющимися показателями являются протромбиновое время, тромбопластическая активность и число тромбоцитов. Отсутствие полного совпадения в изменениях, наступающих в системе свертывания крови, при болевом раздражении и инъекции адреналина говорит, видимо, о более сложном механизме действия болевого раздражения, чем в случае инъекции адреналина. Надо полагать, что повышенное поступление в кровь адреналина при болевом раздражении организма является лишь одним из звеньев нервного влияния.

Влияние эрготина на свертывание крови. Как известно, эрготин относится к группе веществ, временно выключающих или парализующих симпатическую нервную систему. Мы полагали, что сочетание болевого раздражения с эрготинизацией животного даст возможность выяснить некоторые особенно-

сти влияния симпатической нервной системы на свертывание крови.

Протоколы некоторых экспериментов с введением эрготина приведены в табл. 14.

В опытах с внутривенной инъекцией эрготина выяснилось, что введение эрготина на времени свертывания крови существенным образом не отражается. Только в некоторых опытах непосредственно после введения эрготина наступало небольшое

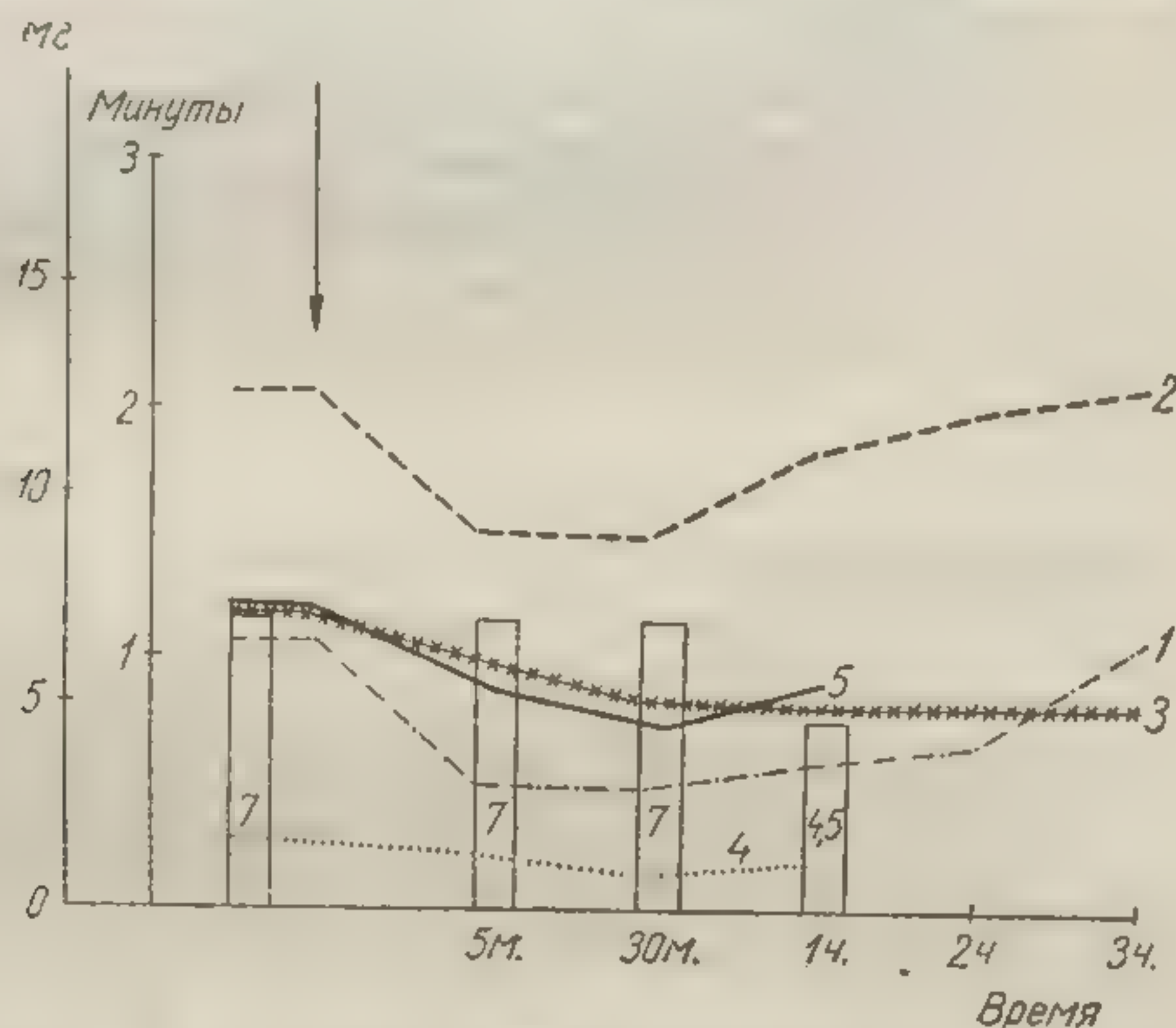


Рис. 15. Влияние инъекции адреналина на некоторые факторы свертывания крови.

Начало (1) и конец (2) свертывания, количество тромбоцитов (3), протромбиновое время (4), тромбопластическая активность (5), цифры показывают количество фибрина в мг. Стрелка показывает момент инъекции аминазина

кратковременное ускорение свертывания. После этого длительно устанавливалась постоянная величина времени свертывания крови, равная исходной. В одном опыте после инъекции эрготина наступило некоторое удлинение времени свертывания крови.

Эффект от болевого раздражения индукционным током примерно через 1 час — 1 час 30 минут после инъекции эрготина полностью исчезает. В этот период болевое раздражение, нанесенное индукционным током или иным способом, не вызывает ускорения свертывания крови. По истечении 3—3,5 часа после инъекции эрготина эффект от болевого раздражения начинает вновь проявляться и вскоре приобретает такой же характер, как и до эрготинизации. Таким образом, комбинация инъекции эрготина с болевым раздражением дала возможность выявить и четко установить ускоряющее влияние симпатической нервной системы на свертывание крови. Одновременно выяснился характер и срок действия эрготина при его внутривенной инъекции кролику.

Таблица 14

Влияние эрготина на свертывание крови

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
1955 г. 20 октября (кролик № 3)	13 час. 55 мин.	Исходная величина	1'10"—1'50"
	15 » 30 »	Повторное определение	1'05"—1'50"
	15 » 53 »	Внутривенная инъекция эрготина—2 мл (0,015%) на 1 кг веса	
	16 » 03 »	Повторное определение	1'05"—2'00"
	16 » 13 »	» »	1'15"—2'00"
	16 » 25 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	16 » 27 »	Повторное определение	1'00"—1'45"
	16 » 40 »	» »	1'15"—1'50"
	16 » 45 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	16 » 46 »	Повторное определение	0'55"—1'30"
	17 » 15 »	» »	1'10"—1'50"
	17 » 20 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	17 » 22 »	Повторное определение	0'45"—1'30"
	17 » 30 »	» »	1'10"—1'50"
	17 » 35 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	17 » 36 »	Повторное определение	1'05"—1'55"
	17 » 45 »	» »	1'05"—1'50"
	17 » 50 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	17 » 51 »	Повторное определение	1'10"—1'55"
	18 » 00 »	» »	1'10"—2'00"
	18 » 05 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	18 » 06 »	Повторное определение	1'10"—1'55"
	18 » 20 »	» »	1'10"—1'55"
	18 » 35 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	18 » 35,5 »	Повторное определение	1'10"—2'00"
	19 » 00 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	19 » 01 »	Повторное определение	1'07"—1'50"
	19 » 10 »	» »	1'15"—1'55"
	19 » 30 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	

Продолжение табл. 14

Дата исследо- вания и № подопыт- ного живот- ного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
20 октября (кролик № 3)	19 час. 31 мин.	Повторное определение	1'05"—1'35"
	19 » 40 »	» »	0'55"—1'45"
	19 » 50 »	» »	1'05"—1'50"
	20 » 00 »	Произведено раздражение ин- дукционным током 10 сек.	
	20 » 02 »	Повторное определение	0'50"—1'25"
	20 » 10 »	» »	1'05"—1'45"
	20 » 20 »	» »	1'05"—1'50"
21 октября (кролик № 4)	13 » 30 »	Исходная величина	1'20"—2'05"
	14 » 10 »	Инъекция эрготина — 0,5 мл (0,015%) на 1 кг веса	
	14 » 13 »	Повторное определение	0'55"—1'50"
	14 » 25 »	» »	1'05"—2'20"
	14 » 55 »	» »	1'20"—2'15"
	15 » 09 »	Щипок кожи	
	15 » 10 »	Повторное определение	1'05"—2'00"
	15 » 15 »	» »	1'20"—2'05"
	15 » 30 »	» »	1'25"—2'15"
	15 » 55 »	Произведено раздражение ин- дукционным током 15 сек.	
	15 » 56 »	Повторное определение	1'23"—2'10"
	16 » 00 »	» »	1'25"—2'10"
	16 » 05 »	Произведено раздражение ин- дукционным током 15 сек.	
	16 » 06 »	Повторное определение	1'25"—2'10"
	16 » 15 »	» »	1'25"—2'10"
	16 » 25 »	» »	1'15"—2'10"
	16 » 55 »	» »	1'10"—2'00"
	17 » 10 »	Произведено раздражение ин- дукционным током 10 сек.	
	17 » 11 »	Повторное определение	1'10"—2'00"
	17 » 20 »	» »	1'10"—2'00"
	17 » 35 »	Произведено раздражение ин- дукционным током 10 сек.	
	17 » 36 »	Повторное определение	0'50"—1'50"
	17 » 40 »	» »	0'55"—2'00"
	17 » 50 »	» »	1'10"—2'00"

Продолжение табл. 14

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
24 октября (кролик № 7)	12 час. 30 мин.	Исходная величина	1'10"—2'00"
	12 » 35 »	Инъекция эрготина — 0,4 мл (0,015%) на 1 кг веса	
	12 » 45 »	Повторное определение	1'10"—1'55"
	13 » 15 »	» »	1'15"—1'50"
	13 » 30 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	13 » 31 »	Повторное определение	1'05"—1'50"
	14 » 05 »	» »	1'15"—2'00"
	14 » 10 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	14 » 11 »	Повторное определение	1'15"—2'00"
	14 » 25 »	» »	1'10"—1'50"
	14 » 35 »	Произведено раздражение индукционным током 20 сек.	
	14 » 36 »	Повторное определение	1'10"—1'50"
	14 » 50 »	» »	1'20"—1'55"
	15 » 45 »	» »	1'10"—2'05"
	15 » 50 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	15 » 51 »	Повторное определение	1'05"—1'50"
	16 » 05 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	16 » 06 »	Повторное определение	0'45"—1'25"
	16 » 15 »	» »	1'10"—1'55"
	16 » 25 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	16 » 26 »	Повторное определение	0'50"—1'55"
	16 » 35 »	» »	1'05"—1'45"
	16 » 40 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	16 » 41 »	Повторное определение	1'00"—1'45"
	16 » 50 »	» »	0'55"—1'50"
	17 » 00 »	» »	1'05"—1'45"
	17 » 10 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	17 » 11 »	Повторное определение	0'45"—1'30"
	17 » 20 »	» »	1'00"—1'45"
	17 » 30 »	» »	1'05"—1'45"

Влияние аминазина на свертывание крови и тромбоциты. Производное фенотиазина аминазин, известный за рубежом под названием 4560 RP, хлорпромазин, гибернал, торазин и другие, является веществом довольно широкого диапазона действия. Считается, что он обладает антиадреналовым и антигистаминным действием, тормозит действие ацетилхолина, обладает гипотермическим свойством и др.

Исследования лаборатории П. К. Анохина и других (П. К. Анохин, 1956, 1957, 1958; И. П. Анохина, 1956; В. Г. Агафонов, 1956; А. И. Шумилина, 1956; Б. С. Бамзас, Г. Д. Глад, Л. И. Ландо, 1956; В. Гавличек, 1958; А. М. Зимкина, 1958; Э. С. Толмасская, М. А. Титаева, 1958; P. Dell, J. Hiebel, M. Bapvallet, 1954; A. B. Rothballer, 1956, 1957 и др.) показали, что аминазин обладает специфическим действием на ретикулярную формацию. По мнению П. К. Анохина, аминазин блокирует ретикулярную формацию благодаря своему адренолитическому свойству. Этим объясняется то обстоятельство, что болевой импульс, посланный с периферии, у нормального животного вызывает десинхронизацию корковой электрической активности, а после инъекции аминазина на электроэнцефалограмму не влияет (В. Н. Агафонов). О блокирующем ретикулярную формацию действии аминазина говорят и опыты В. Гавличека, который не наблюдал оборонительной реакции у кролика на болевое раздражение после введения аминазина. Важно то обстоятельство, что в этих условиях пищевой рефлекс не был блокирован. Эти опыты послужили основанием П. К. Анохину для утверждения об избирательном действии аминазина как адреналитического яда на различные биологические комплексы ретикулярной формации. Нами было изучено влияние аминазина на свертывание крови и его факторы. С этой целью кроликам внутривенно вводился аминазин в дозах 5—10—15 мг на 1 кг веса. 10 мг аминазина на 1 кг веса кролика многие авторы считают дозой, полностью блокирующей передачу нервного импульса.

Предметом изучения было влияние инъекции разных доз аминазина на время свертывания крови, количество тромбоцитов, тромбоцитограмму, протромбиновое время, тромбопластическую активность и количество фибрина. Одновременно с этим была выяснена продолжительность блокирующего действия аминазина на процесс свертывания крови.

Данные 18 опытов показывают, что введение разных доз аминазина вызывает сравнительно быстро проходящее некоторое удлинение времени свертывания крови (рис. 16). Наши наблюдения совпадают с данными М. М. Николаевой (1957), установившей наличие удлинения времени свертывания крови под влиянием инъекции аминазина. Что касается количества тромбоцитов, то в опытах с введением 5 мг аминазина на 1 кг веса наблюдалась преимущественно небольшая тромбопения (рис. 17); а при

Количество
тромбоцитов
в тысячах

400

300

200

100

Количество
тромбоцитов
в тысячах

400

300

200

100

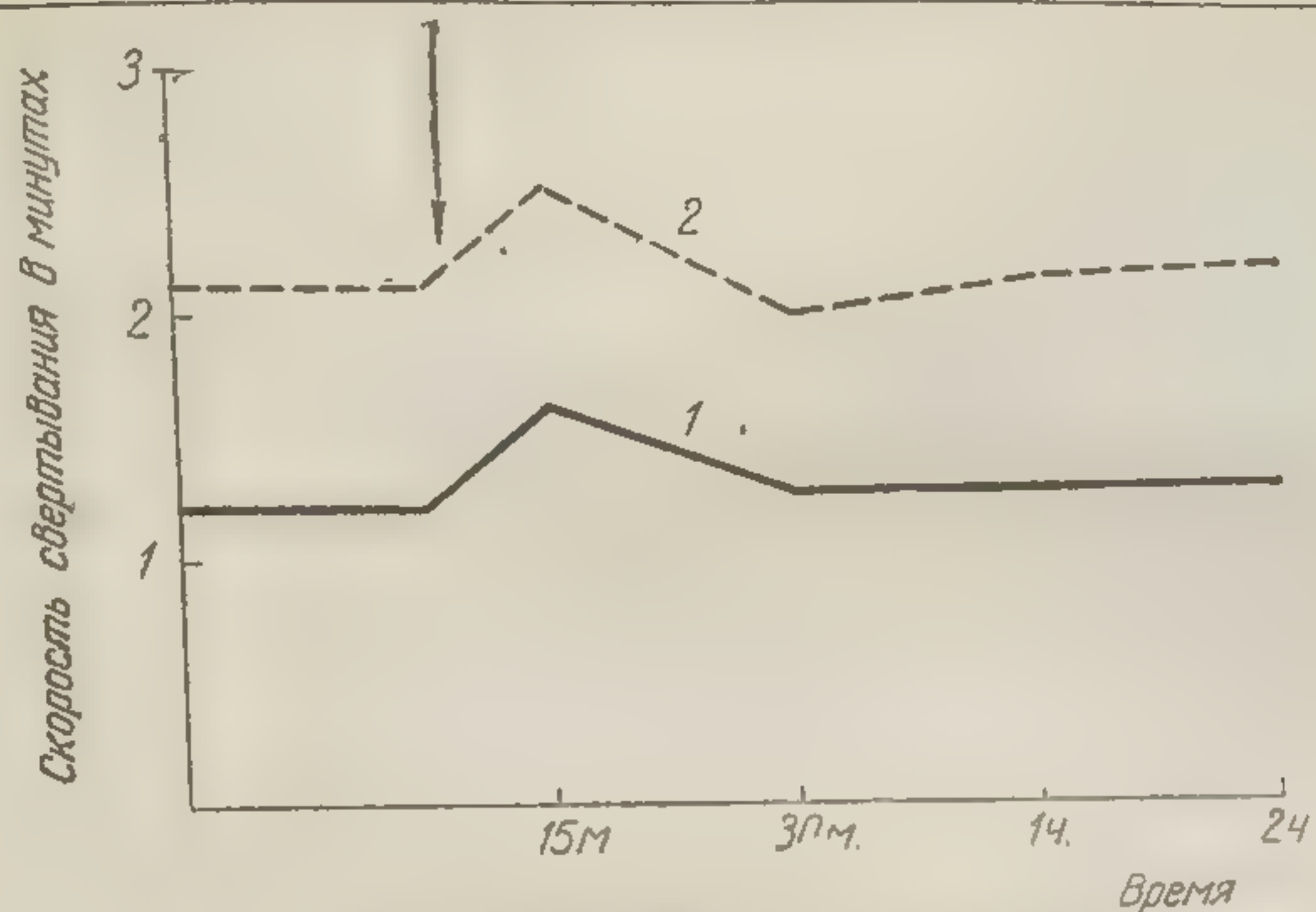


Рис. 16. Влияние аминазина на свертывание крови.
Начало свертывания (1), конец свертывания (2), стрелка показывает момент инъекции аминазина

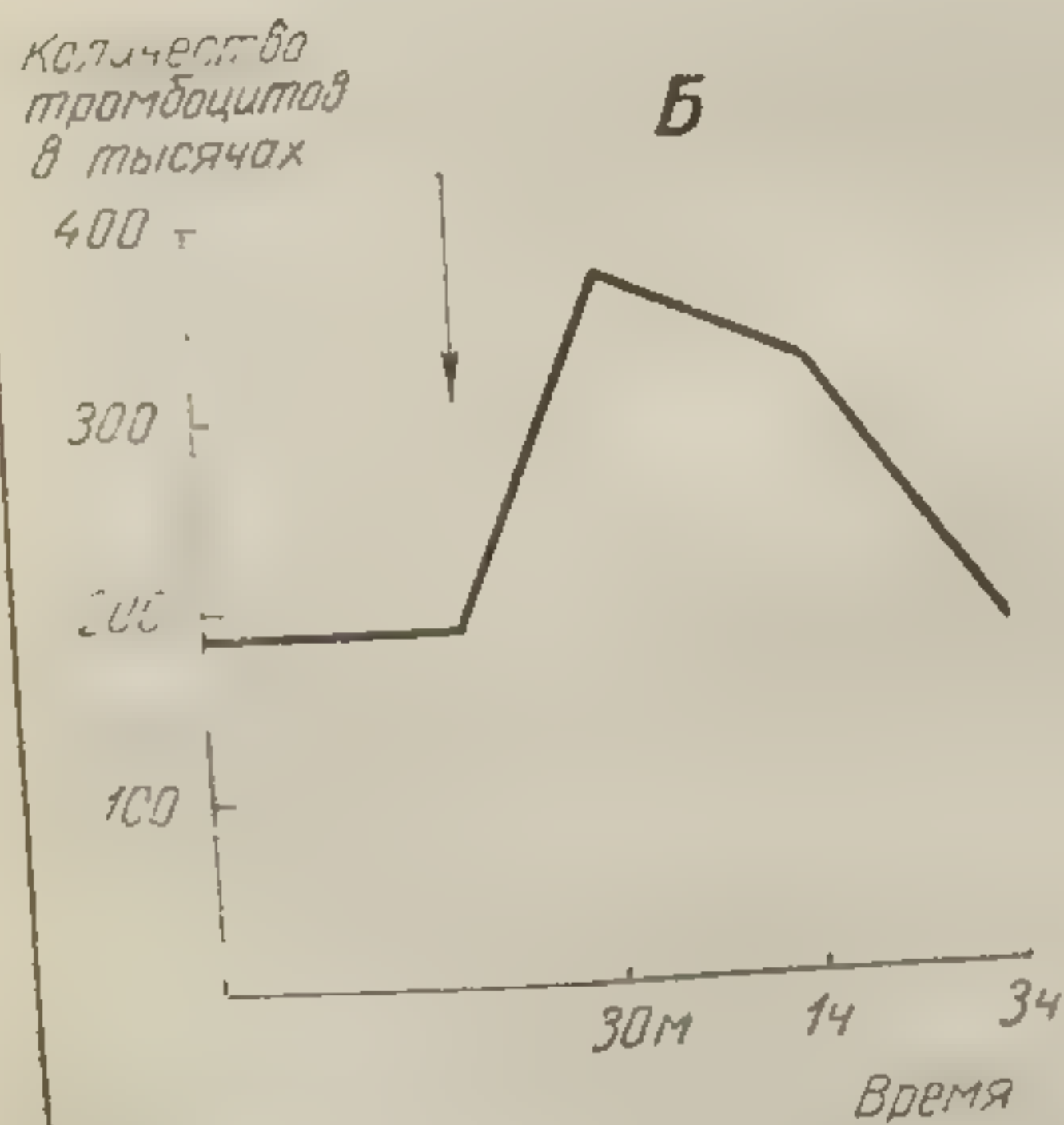
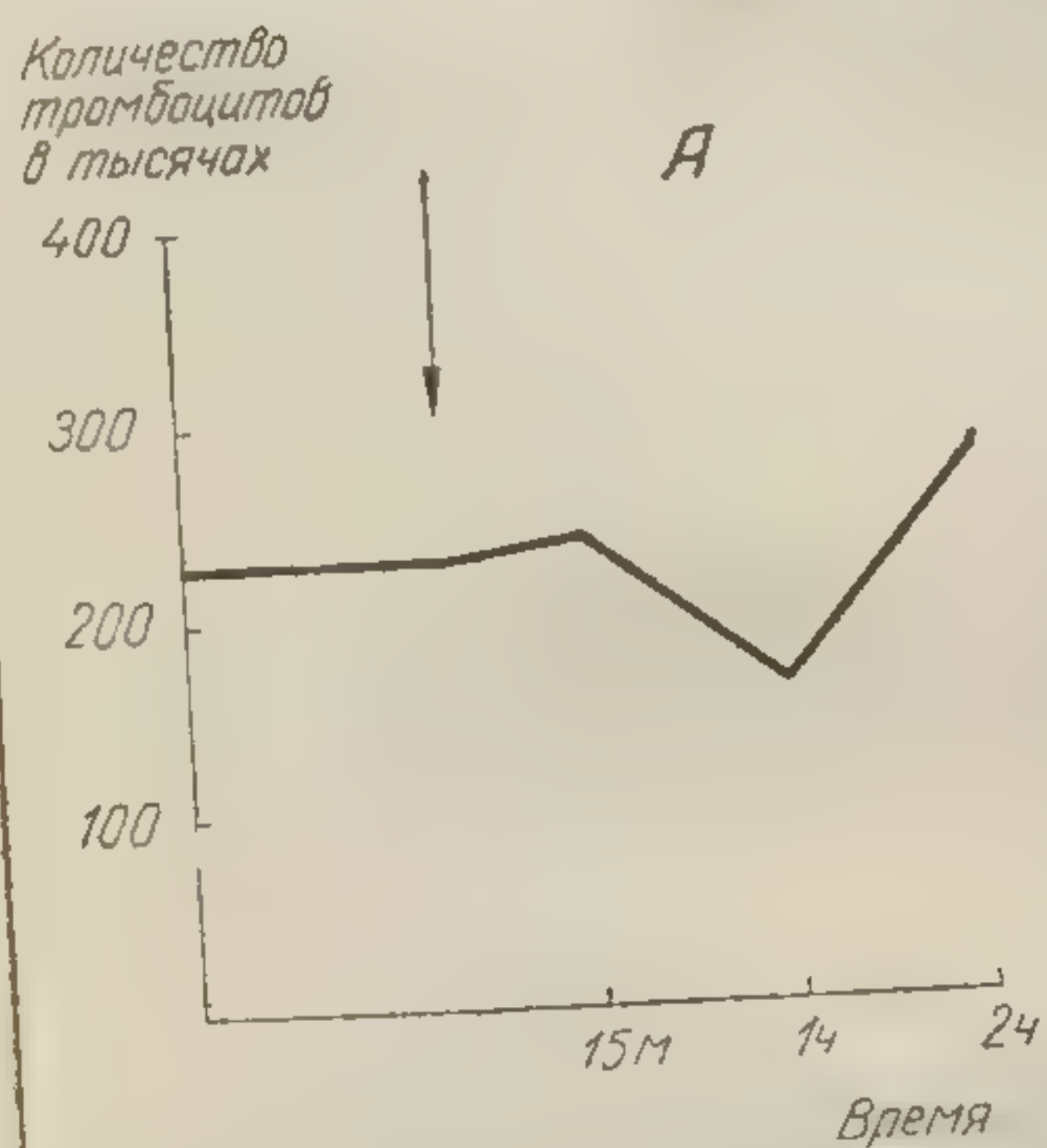


Рис. 17. Влияние аминазина на количество тромбоцитов.
А — инъекция аминазина 5 мг/кг; Б — инъекция аминазина 10 мг/кг. Стрелка показывает момент инъекции аминазина

Влияние аминазина на свертывание крови и тромбоциты

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
1958 г. 26 марта (кролик № 4)	11 час. 15 мин.	Исходная величина	1'15"—2'10"	230 300	65	33	2	—
	12 » 15 »	Внутривенная инъекция аминазина — 5 мг на 1 кг веса						
	12 » 30 »	Повторное определение	1'40"—2'35"	243 100	68	28	3	1
	12 » 45 »	» »	1'20"—2'05"					
	13 » 15 »	» »	1'20"—2'10"	165 900	72	26	2	—
	14 » 15 »	» »	1'20"—2'10"	292 000	78	19	3	—
	Через 24 часа	» »	1'20"—2'10"	363 500	19	47	19	15
10 июня (кролик № 16)	12 час. 15 мин.	Исходная величина	1'11"—2'10"	190 440	45	35	18	2
	13 » 00 »	Внутривенная инъекция аминазина — 10 мг на 1 кг веса						
	13 » 30 »	Повторное определение	1'15"—2'10"	371 070	85	13	2	—
	14 » 00 »	» »	1'15"—2'10"	319 780	85	14	1	—
	16 » 00 »	» »	1'20"—2'15"	176 250	88	12	—	—

введении 10—15 мг аминазина на 1 кг веса наступал четкий тромбоцитоз с фазовыми колебаниями в некоторых опытах, когда тромбоцитоз сменялся тромбопенией с повторным наступлением тромбоцитоза. Тромбоцитограмма в течение опыта (5—6 часов) заметным изменениям не подвергалась, лишь в трех опытах наблюдался сдвиг в сторону мелких, а в двух опытах — в сторону крупных форм. Через 24 и 48 часов после инъекции аминазина в отдельных опытах наблюдался заметный сдвиг в сторону крупных форм. Протоколы некоторых опытов приведены в табл. 15.

Изменение протромбинового времени при инъекции аминазина. Протромбиновое время под влиянием внутривенной инъекции 10 мг аминазина на 1 кг веса несколько увеличивается (табл. 16). Только в двух случаях из 16 оно осталось неизменным.

Таблица 16

Влияние аминазина на протромбиновое время

Дата исследования и № подопытного животного	Протромбиновое время (в сек.)			
	исходная величина	через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час
1958 г.				
26 февраля (кролик № 1)	10	15	12	—
4 марта (кролик № 8)	10	12	10,5	11
19 марта (кролик № 12)	11	14	12	12
3 апреля (кролик № 16)	14	14	17	17

Как следует из приведенной таблицы, в первые пять минут наступает увеличение протромбинового времени с тенденцией возврата к исходной продолжительности через 30—60 минут.

Изменение количества фибрина при инъекции аминазина. В течение первых пяти минут после введения аминазина сгусток фибрина формируется плохо. Как показали результаты шести опытов, после инъекции аминазина количество фибрина довольно резко уменьшается и не восстанавливается по истечении двух-трех часов (табл. 17).

Изменение тромбопластической активности при инъекции аминазина. Во всех 9 опытах, за исключением одного случая, наблюдалось четкое удлинение времени формирования сгустка (табл. 18).

Аминазин является весьма активным агентом, влияющим на время свертывания крови и на факторы свертывания. Увеличение времени свертывания крови, возникающее под влиянием внутривенной инъекции аминазина, сопровождается увеличе-

Таблица 17

Влияние аминазина на количество фибрина

Дата исследования и № подопытного животного	Исходная величина (в мг)	Количество фибрина после инъекции аминазина (в мг)		
		через 30 мин.	через 1 час	через 2 часа
1958 г.				
17 апреля (кролик № 1)	15	6	3	2
20 мая (кролик № 3)	12	7	—	—
25 мая (кролик № 5)	8,5	7	4	4
13 июня (кролик № 6)	7	—	4	5

Таблица 18

Влияние аминазина на тромбопластическую активность

Дата исследования и № подопытного животного	Исходный показатель (в сек.)	Показатель тромбопластической актив- ности после инъекции аминазина (в сек.)			
		через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час	через 2 часа
1958 г.					
9 апреля (кролик № 2)	35	—	40	36	35
15 июня (кролик № 4)	56	66	68	60	—
20 июня (кролик № 5)	37	42	36	36	34
4 июля (кролик № 6)	58,5	60	62	55	—

нием протромбинового времени, понижением тромбопластической активности, уменьшением количества фибрина и фазовыми колебаниями количества тромбоцитов (рис. 18).

Продолжительность блокирующего действия аминазина. Для дальнейших наших экспериментов важно было установить продолжительность блокады, возникающей после инъекции аминазина. Применение болевого раздражения после введения аминазина дало возможность выяснить, что полная блокада ретикулярной формации и, видимо, симпатико-адреналовой системы наступает через 20—30 минут после инъекции аминазина (10 мг на 1 кг веса) и длится примерно 3 часа. В этот промежуток времени болевое раздражение, обычно вызывающее резкое ускорение свертывания крови, на времени свертывания крови не сказывается (табл. 19).

В настоящее время стало общепризнанным, что повышенная концентрация адреналина в крови, вызванная инъекцией или

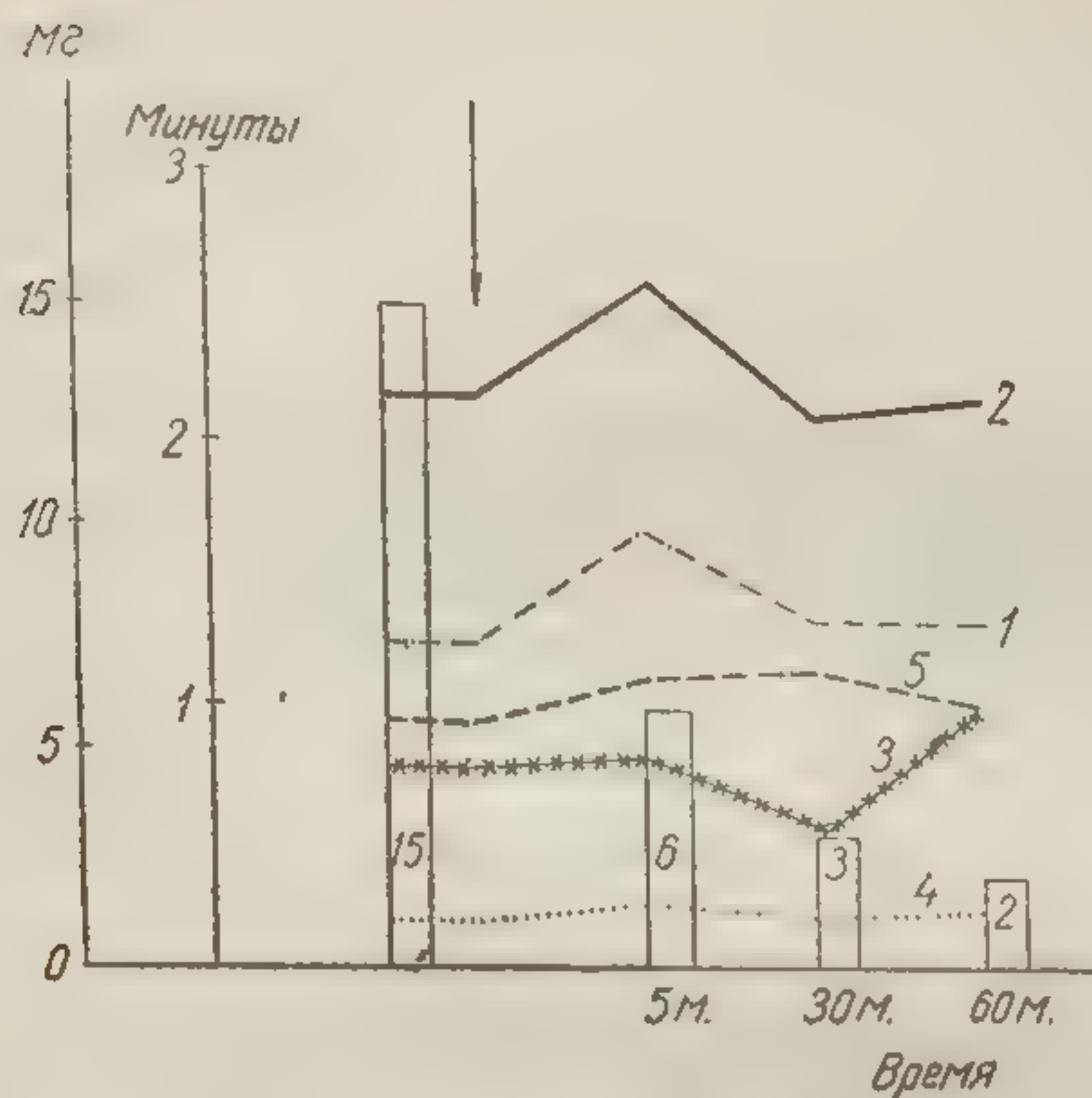


Рис. 18. Влияние аминазина на некоторые факторы свертывания крови.

Столбики обозначают количество фибрина, стрелка показывает момент инъекции аминазина. Начало (1) и конец (2) свертывания, количество тромбоцитов (3), протромбиновое время (4), тромбопластическая активность (5), цифры в столбиках показывают количество фибрина в мг.

Таблица 19

Продолжительность блокирующего действия аминазина

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
1958 г. 19 марта	13 час. 10 мин.	Исходная величина	1'15"—2'10"
	13 » 25 »	Внутривенная инъекция аминазина — 10 мг на 1 кг веса	
	13 » 45 »	Произведено раздражение индукционным током 10 сек.	
	13 » 47 »	Повторное определение . . .	1'05"—2'00"
	14 » 00 »	» » . . .	1'20"—2'10"
	15 » 15 »	» » . . .	1'20"—2'15"
	16 » 15 »	» » . . .	1'05"—2'10"
	17 » 00 »	Произведено раздражение индукционным током 20 сек.	
	17 » 02 »	Повторное определение . . .	1'05"—2'10"
	17 » 30 »	» » . . .	0'50"—1'40"
	17 » 45 »	» » . . .	1'05"—2'10"

состоянием напряжения (Stress reaction, Selye), оказывает действие на кору головного мозга через ретикулярную формацию, возбуждая ее ростральный отдел (M. Bonvallet, P. Dell, G. Hiebel, 1953, 1954; P. Dell, G. Hiebel, M. Bonvallet, 1954; M. Vogt, 1954; П. К. Анохин, 1956, 1957, 1958; A. Rotballe, 1956, 1957).

Амипазин, выключая адренэргическую систему рострального отдела ретикулярной формации, а возможно, и других участков организма, препятствует не только поступлению болевой импульсации к коре головного мозга, но, как следует из приведенного материала, прерывает рефлекторную цепь безусловного болевого рефлекса. Выключается такая жизненно важная реакция организма на болевые раздражения, как ускорение свертывания крови.

Иное освещение в этой связи получают и опыты с инъекцией адреналина и других физиологических активных веществ или с мышечным напряжением. Роль ретикулярной формации в наступающих при этом изменениях системы свертывания крови очевидна. Нам думается, что именно здесь, при дальнейшем изучении физиологии ретикулярной формации, найдут свое решение пока не вполне объяснимые изменения системы свертывания крови при различных воздействиях.

Влияние частичной десимпатизации на свертывание крови. Удаление верхних и нижних шейных симпатических ганглиев, солнечного сплетения по отдельности или всех указанных образований не сказывается на скорости свертывания крови, но данное вмешательство обуславливает тромбоцитоз без заметных изменений в тромбоцитограмме (табл. 20).

Болевое раздражение, произведенное кроликам с удаленными верхними и нижними симпатическими ганглиями, вызывало такой же эффект, как у неоперированных (табл. 21).

Полученные нами данные об ускоряющем влиянии симпатической нервной системы на свертывание крови не противоречат имеющимся в литературе материалам. Они дополняют и развивают их. Новыми являются данные о роли ретикулярной формации, а также исследования, показывающие влияние адреналина, амипазина и ганглиоэктомии на факторы свертывания крови и тромбоциты.

Мы уже подчеркивали, что при инъекции эрготина или амипазина ускоряющий свертывание крови эффект симпатической нервной системы выключается на более или менее длительный срок. В этот период болевое раздражение не сказывается на времени свертывания крови. Это обстоятельство создало условия для дальнейшего анализа влияния симпатической нервной системы на свертывание крови и его факторы, а также для изучения взаимодействия двух отделов вегетативной нервной системы при процессах свертывания крови.

Дата исследования и № животного	Какая произведена операция. Взяты кровь	Начало и конец свертывания	Общее число тромбоцитов	Тромбоцитограмма	
				до 2,5 р	2,5-3,5 р
				3,5	4,0 р
					6,0 р

Таблица 20

Влияние на свертывание крови и тромбоциты удаления некоторых ганглиев симпатической нервной системы

Дата исследования и № подопытного животного	Какая произведена операция. Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее число тромбо- цитов	Тромбоцитограмма			
				до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
1958 г. 7 февраля (кролик № 2)	Исходная величина	1'25"—2'30"	234 930	65	25	10	—
	Двухстороннее удаление верхних и нижних шейных симпатиче- ских ганглиев						
14 февраля	Повторное определение	1'30"—2'30"	410 900	65	26	9	—
19 февраля (кролик № 3)	Исходная величина	1'20"—2'35"	—	60	29	10	1
	Двухстороннее удаление верхних и нижних шейных симпатиче- ских ганглиев						
24 февраля	Повторное определение	1'20"—2'40"	—	58	29	12	1
9 апреля (кролик № 9)	Исходная величина	1'10"—2'10"	491 850	58	31	11	—
	Удаление солнечного сплетения						
17 апреля	Повторное определение	1'15"—2'15"	711 480	75	21	4	—
10 апреля (кролик № 10)	Исходная величина	1'10"—2'20"	440 820	58	31	9	2
	Удаление солнечного сплетения						
21 апреля	Повторное определение	1'10"—2'50"	580 600	50	30	18	2
9 апреля (кролик № 14)	Исходная величина	1'10"—2'10"	493 850	58	31	11	—
	Удаление солнечного сплетения						
17 апреля	Повторное определение	1'10"—2'00"	711 480	75	21	4	—

Таблица 21

Изменение времени свертывания крови и числа тромбоцитов
у кроликов с удаленными верхними и нижними симпатическими
ганглиями при болевом раздражении

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Число тромбоцитов	Примечание
1953 г. 6 февраля (кролик № 3)	11 час. 30 мин.	Исходная величина . . .	1'00"—2'20"	734 820	7-й день после удаления ганглиев
	11 » 45 »	Раздражение индукционным током 20 сек.	0'50"—1'50"	923 950	
	12 » 00 »	То же	0'45"—2'00"	980 920	
	13 » 00 »	Повторное определение	1'10"—2'10"	716 925	
	14 февраля (кролик № 5)	Исходная величина . . .	1'10"—2'20"	440 880	
	12 » 15 »	Раздражение индукционным током 10 сек.	0'45"—1'55"	1 268 625	7-й день после удаления ганглиев
	12 » 30 »	То же	0'40"—1'30"	—	
	13 » 15 »	Повторное определение	1'05"—2'20"	461 440	

РОЛЬ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

Раздражение периферического конца блуждающего нерва, наружных ядер гипоталамуса, продолговатого мозга оказывает тормозящее влияние на свертывание крови и некоторые его факторы. Тормозящий эффект при этом приписывается повышенной продукции гепарина. Однако не все авторы выявили влияние парасимпатического отдела на некоторые факторы свертывания крови. Что же касается действия пилокарпина и ацетилхолина, то одни авторы при инъекции названных веществ наблюдали ускорение свертывания крови, а другие — наоборот, замедление.

Малочисленность и противоречивость имеющихся в литературе данных о роли парасимпатической нервной системы в свертывании крови требуют дополнительных исследований.

Влияние ацетилхолина на свертывание крови и тромбоциты.
Как было указано выше, имеющиеся в литературе некоторые данные о влиянии ацетилхолина на свертывание крови противоречивы. Выяснение этого вопроса имеет важное значение, так как ацетилхолин, как известно, является медиатором холинэргических нервов, к которым относятся и парасимпатические нервные волокна.

Во всех опытах при внутривенной инъекции раствора ацетилхолина разной концентрации (0,125—0,250 мг на 1 кг веса) наступало ускорение свертывания крови (табл. 22). В этом

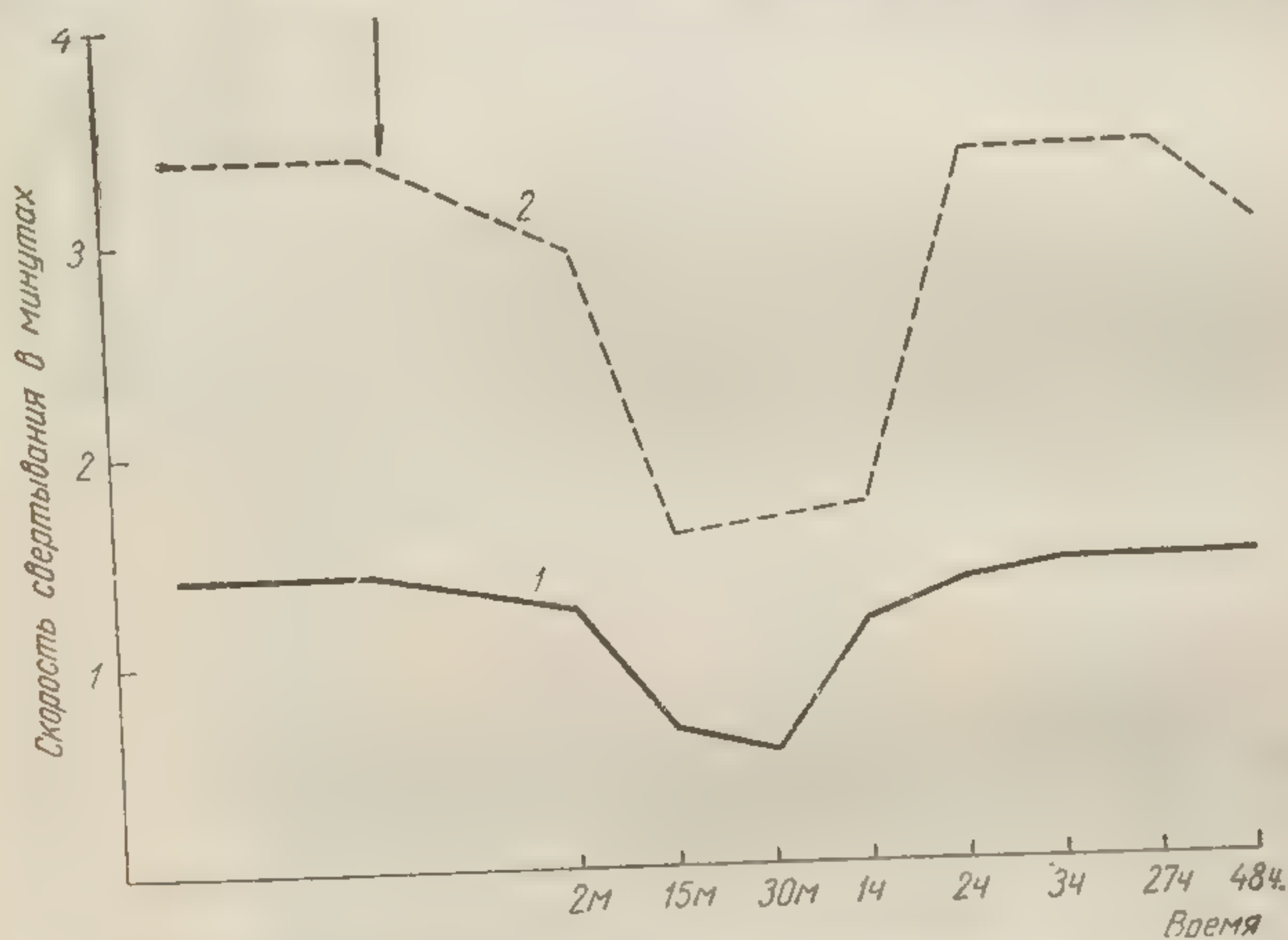


Рис. 19. Влияние ацетилхолина на свертывание крови. Начало свертывания (1), конец свертывания (2), стрелка показывает момент инъекции ацетилхолина

смысле наши данные совпали с результатами опытов Спирасака. Возникшее ускорение тем продолжительней, чем выше концентрация ацетилхолина в растворе. Ускоряющее свертывание крови действия ацетилхолина продолжается 1 час — 1 час 30 минут, после чего время свертывания устанавливается на исходном уровне (рис. 19). После предварительной инъекции эзерина (не влияющего на процессы свертывания крови) время действия ацетилхолина резко увеличивается и происшедшее ускорение свертывания крови длится 5—6 часов.

Инъекция ацетилхолина вызывает также выраженный тромбоцитоз (рис. 20) со сдвигом тромбоцитограммы в сторону крупных форм и появление крупных клеток размером более 4 μ (рис. 21). В одном из опытов после инъекции ацетилхолина наблюдалась кратковременная тромбопения с последующим тромбоцитозом.

Таблица 22

Влияние ацетилхолина на свертывание крови и тромбоциты

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
1958 г. 6 января (кролик № 2)	12 час. 00 мин.	Исходная величина	1'23"—3'00"					
	12 » 25 »	Повторное определение	1'25"—3'00"	680 400	49	26	22	3
	12 » 45 »	Внутривенная инъекция ацетилхолина—0,125 мг на 1 кг веса						
	12 » 50 »	Повторное определение	0'30"—1'25"	—	—	—	—	—
	13 » 00 »	» »	1'00"—2'00"	879 340	31	18	42	9
	13 » 15 »	» »	1'20"—2'00"	949 000	28	32	32	8
	13 » 45 »	» »	1'20"—2'40"	746 550	54	22	22	2
	14 » 45 »	» »	1'20"—2'00"	935 620	56	17	25	2
	15 » 45 »	» »	1'20"—2'00"	693 000	16	38	41	5
	16 » 45 »	» »	1'20"—3'00"	756 600	52	18	19	11
7 января (кролик № 3)	11 » 30 »	Исходная величина	1'25"—3'20"					
	11 » 35 »	Повторное определение	1'25"—3'20"					
	12 » 00 »	» »	1'25"—3'20"	375 940	64	17	18	1
	12 » 15 »	Внутривенная инъекция ацетилхолина—0,25 мг на 1 кг веса						
	12 » 17 »	Повторное определение	1'15"—2'56"	549 600	59	14	24	3
	12 » 30 »	» »	0'40"—1'35"	614 680	69	17	12	2
	12 » 45 »	» »	0'30"—1'40"					
	13 » 15 »	» »	0'50"—1'45"	726 440	68	7	18	7
	14 » 15 »	» »	1'20"—3'20"	419 520	75	12	12	1
	15 » 15 »	» »	1'25"—3'20"	535 500	64	20	16	—
8 января	15 » 15 »	Повторное определение через 27 час.	1'25"—3'20"					

Продолжение

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ

8 января 15 » 15 » Повторное определение через 27 час. 1'20"—3'20" 419 520 75 12 12
1'25"—3'20" 535 500 61 20 16

13 А. А. Маркосян

Продолжение								
Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
9 января	11 час. 00 мин.	Повторное определение через 48 час.	1'25"—3'00"	779 700	78	12	7	3
	11 » 50 »	Исходная величина	1'10"—3'05"					
27 февраля (кролик № 8)	12 » 15 »	Внутривенная инъекция эзерина — 0,05 мл на 1 кг веса						
	12 » 25 »	Внутривенная инъекция ацетилхолина — 0,125 мл на 1 кг веса						
	12 » 40 »	Повторное определение	0'50"—2'20"	968 810	77	12	9	2
	13 » 25 »	» »	0'30"—1'30"	761 600	70	13	9	8
	14 » 25 »	» »	0'35"—1'30"	821 340	88	5	3	4
	15 » 25 »	» »	0'55"—2'30"	549 600	76	13	6	5
	16 » 25 »	» »	1'05"—2'10"	—	—	—	—	—
	17 » 25 »	» »	1'10"—3'10"	—	—	—	—	—
	15 » 00 »	Повторное определение (через 26 часов)	1'05"—2'45"	678 480	86	8	6	—
28 февраля								

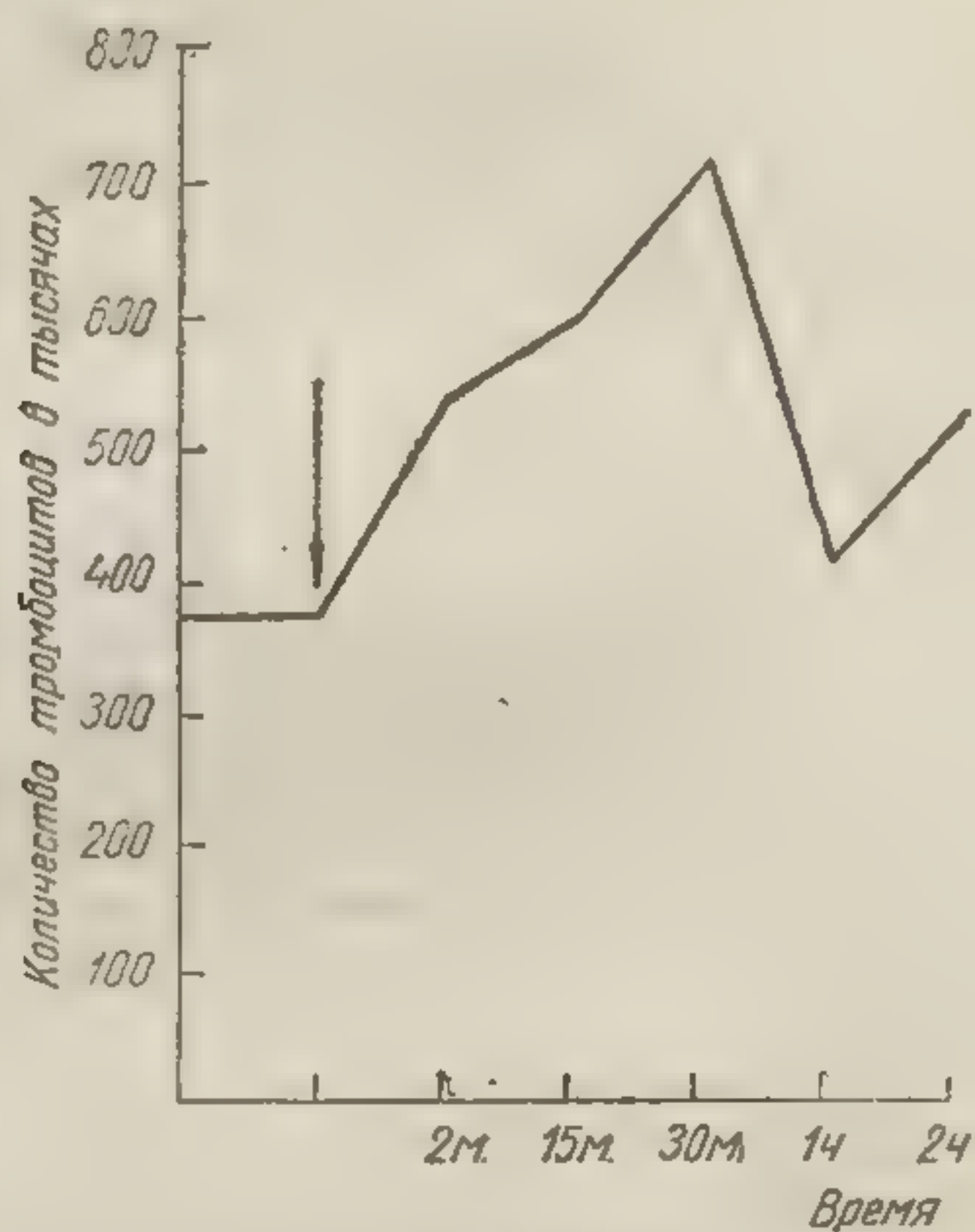


Рис. 20. Влияние ацетилхолина на количество тромбоцитов. Стрелка показывает момент инъекции ацетилхолина

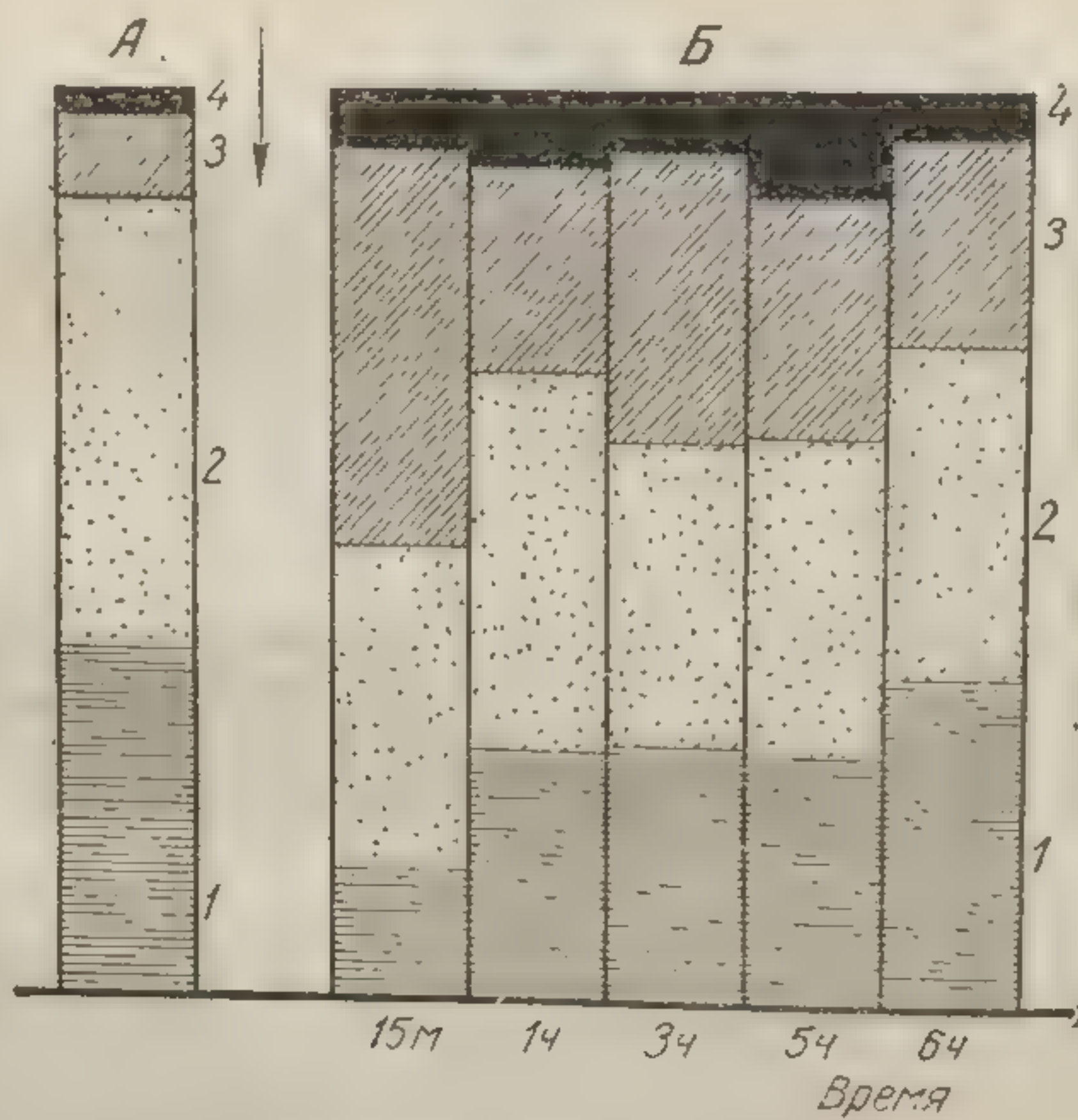


Рис. 21. Тромбоцитограмма до (А) и после (Б) инъекции ацетилхолина. Обозначения те же, что и на рис. 14

Влияние ацетилхолина на протромбиновое время. Введение ацетилхолина в дозе 0,125 мг на 1 кг веса на протромбиновом времени не сказывается, между тем доза в 0,250 мг на 1 кг веса вызывает заметное активирование протромбина (табл. 23).

Таблица 23

Изменение протромбинового времени под влиянием ацетилхолина

Дата исследования и № подопытного животного	Протромбиновое время (в сек.)				Примечание
	исходная величина	после инъекции			
		через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час	
1958 г.					
29 января (кролик № 1)	14	14,5	14,5	14,5	Инъекция 0,125 мг аце- тилхолина на 1 кг веса
31 января (кролик № 2)	16	16	16	16	То же
5 марта (кролик № 5)	17	15	14,5	11	Инъекция 0,250 мг аце- тилхолина на 1 кг веса
8 марта (кролик № 6)	15	11,4	11,5	10	То же

Влияние ацетилхолина на активность протромбина, видимо, в значительной степени зависит от инъектируемой дозы. Большая доза резко уменьшает, а небольшая — либо является нейтральной, либо несколько увеличивает протромбиновое время.

Влияние ацетилхолина на количество фибрина. В течение первых 5 минут после введения ацетилхолина концентрация фибрина заметным образом не меняется. Но затем происходит уменьшение содержания фибрина (табл. 24).

Таблица 24

Изменение количества фибрина при инъекции ацетилхолина

Дата исследования и № подопытного животного	Исходное количество «в мг»	Количество фибрина после инъекции ацетилхолина «в мг»		
		через 5 мин.	через 10 мин.	через 1 час
1958 г.				
6 февраля (кролик № 1)	4,5	4	1	4
9 февраля (кролик № 2)	6	5,5	—	4
12 марта (кролик № 4)	5,5	5,5	0,5	3,5
17 марта (кролик № 6)	5	5	4	4

Влияние ацетилхолина на тромбопластическую активность. Тромбопластическая активность заметно повышается при инъекции разных доз ацетилхолина и примерно через час возвращается к исходному уровню (табл. 25).

Таблица 25
Изменение тромбопластической активности при инъекции ацетилхолина

Дата исследования и № подопытного животного	Исходный показатель «в сек.»	Показатель тромбопластической активности после инъекции ацетилхолина «в сек.»		
		через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час
1958 г.				
29 января (кролик № 1)	36	33	32	35,5
31 января (кролик № 3)	44,5	42,5	42	45
5 марта (кролик № 5)	49	47	46	43
6 марта (кролик № 6)	43	44	43	42

Из сопоставления полученных данных совершенно четко выступает влияние ацетилхолина, активирующее свертывание

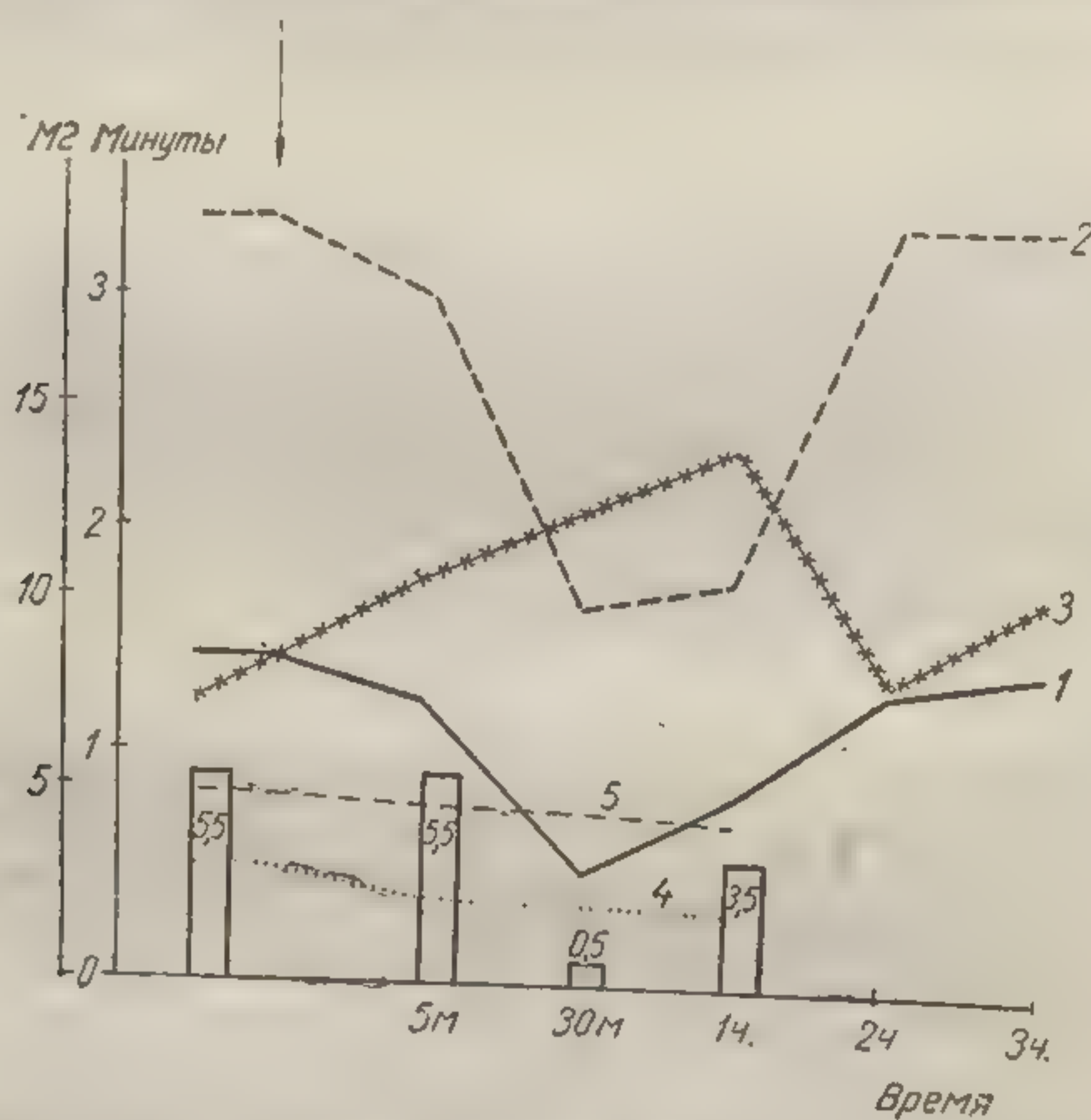


Рис. 22. Влияние ацетилхолина на некоторые факторы свертывания крови.

Стрелка показывает момент инъекции ацетилхолина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 15

крови (рис. 22). Обращает на себя внимание сходность данных, полученных в опытах с введением адреналина с результатами инъекции ацетилхолина. Два физиологически активных веще-

ства — адреналин и ацетилхолин, противоположно действующие на многие процессы в организме, в данном случае выступают как односторонне изменяющие процесс свертывания крови. К этому вопросу мы возвратимся несколько позже.

Влияние пилокарпина на свертывание крови. В данной серии экспериментов мы применяли внутривенную инъекцию пилокарпина — вещества, возбуждающего парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. О действии инъекции пилокарпина на свертывание крови данные противоречивы: по Спирасака свертывание крови ускоряется, а по М. К. Девальд — замедляется.

Результаты наших опытов приведены в табл. 26.

В некоторых из 10 экспериментов после инъекции пилокарпина в первые минуты происходит небольшое, очень быстро проходящее ускорение свертывания крови, в других время свертывания существенным изменениям не подвергается. Введение кролику разных доз пилокарпина существенного значения не имело.

В некоторых опытах вскоре после инъекции пилокарпина наносилось болевое раздражение кожи индукционным током. Это раздражение всегда сопровождалось кратковременным ускорением свертывания крови. Наши данные в опытах с пилокарпином не дают основания для суждения о тормозящем влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на свертывание крови.

Влияние атропина на свертывание крови и тромбоциты. В следующей серии опытов производилась инъекция атропина — яда, выключающего парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Протоколы некоторых опытов приведены в табл. 27.

Во всех опытах при инъекции разных доз атропина мы наблюдали ускорение свертывания крови (рис. 23). Ускорение свертывания наступает через одну-две минуты после инъекции и продолжается примерно один час. Иногда через 15—20 минут после инъекции атропина кролику наносилось болевое раздражение. В этих случаях на фоне ускоренного свертывания крови происходила еще большая интенсификация процесса свертывания.

В последующих опытах с инъекцией атропина, помимо времени свертывания, изучались также количественные сдвиги тромбоцитов и тромбоцитограмма (табл. 28). В 10 опытах из 13 в результате инъекции атропина наступила тромбопения (рис. 24), в трех опытах имел место тромбоцитоз, причем в одном из них наступивший тромбоцитоз вскоре сменился тромбопенией. Также в 10 опытах тромбоцитограмма изменениям не подверглась, в 2 опытах наступил сдвиг в сторону мелких форм, а в одном — сдвиг в сторону крупных форм.

Влияние пилокарпина на свертывание крови

Таблица 26

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
1955 г. 29 сентября (кролик № 2)	12 час. 20 мин.	Исходная величина . . .	1'10"—2'10"
	13 » 00 »	Повторное определение . .	1'05"—2'15"
	13 » 18 »	Инъекция пилокарпина — 1 мг на 1 кг веса	
	13 » 20 »	Повторное определение . .	1'00"—1'50"
	13 » 25 »	Повторное определение . .	1'05"—2'05"
	13 » 40 »	» » . .	1'10"—2'10"
	13 » 45 »	» » . .	1'00"—2'05"
	13 » 55 »	» » . .	1'00"—1'55"
	14 » 05 »	» » . .	1'00"—1'50"
	14 » 20 »	» » . .	1'05"—1'55"
1 октября (кролик № 3)	12 » 00 »	Исходная величина . . .	1'05"—2'00"
	12 » 20 »	Повторное определение . .	1'05"—2'00"
	12 » 28 »	Инъекция пилокарпина — 0,2 мг на 1 кг веса	
	12 » 30 »	Повторное определение . .	0'50"—2'00"
	12 » 35 »	» » . .	1'05"—2'00"
	12 » 45 »	» » . .	1'05"—2'00"
	12 » 55 »	» » . .	1'05"—2'05"
4 октября (кролик № 5)	13 » 10 »	Исходная величина . . .	1'15"—2'05"
	13 » 20 »	Инъекция пилокарпина — 0,1 мг на 1 кг веса	
	13 » 22 »	Повторное определение . .	0'50"—2'30"
	13 » 30 »	» » . .	1'10"—2'05"
	13 » 40 »	» » . .	1'10"—2'00"
	14 » 00 »	» » . .	1'15"—2'05"
10 октября (кролик № 8)	11 » 20 »	Исходная величина . . .	1'05"—2'05"
	11 » 30 »	Повторное определение . .	1'10"—2'05"
	11 » 35 »	Инъекция пилокарпина — 0,2 мг на 1 кг веса	
	11 » 40 »	Повторное определение . .	0'50"—2'00"
	11 » 45 »	» » . .	1'15"—2'05"
	12 » 00 »	» » . .	1'15"—2'05"
	12 » 02 »	Нанесено раздражение ин- дукционным током 10 сек.	
	12 » 03 »	Повторное определение . .	0'45"—1'30"

Продолжение

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
10 октября (кролик № 8)	12 час. 10 мин.	Повторное определение . . .	0'55"—1'35"
	12 » 20 »	» » . . .	1'00"—1'45"
	12 » 40 »	» » . . .	1'00"—1'55"
	13 » 00 »	» » . . .	1'05"—1'55"
11 октября (кролик № 9)	11 » 10 »	Исходная величина . . .	1'20"—2'20"
	11 » 25 »	Повторное определение . . .	1'20"—2'15"
	11 » 35 »	Инъекция пилокарпина — 2 мг на 1 кг веса	
	11 » 37 »	Повторное определение . . .	1'30"—2'10"
	11 » 40 »	» » . . .	1'15"—2'05"
	11 » 50 »	» » . . .	1'15"—2'05"
	11 » 55 »	Нанесено раздражение индукционным током 10 сек.	
	11 » 57 »	Повторное определение . . .	0'55"—1'30"
	12 » 05 »	» » . . .	1'00"—2'05"
	12 » 20 »	» » . . .	1'25"—2'20"

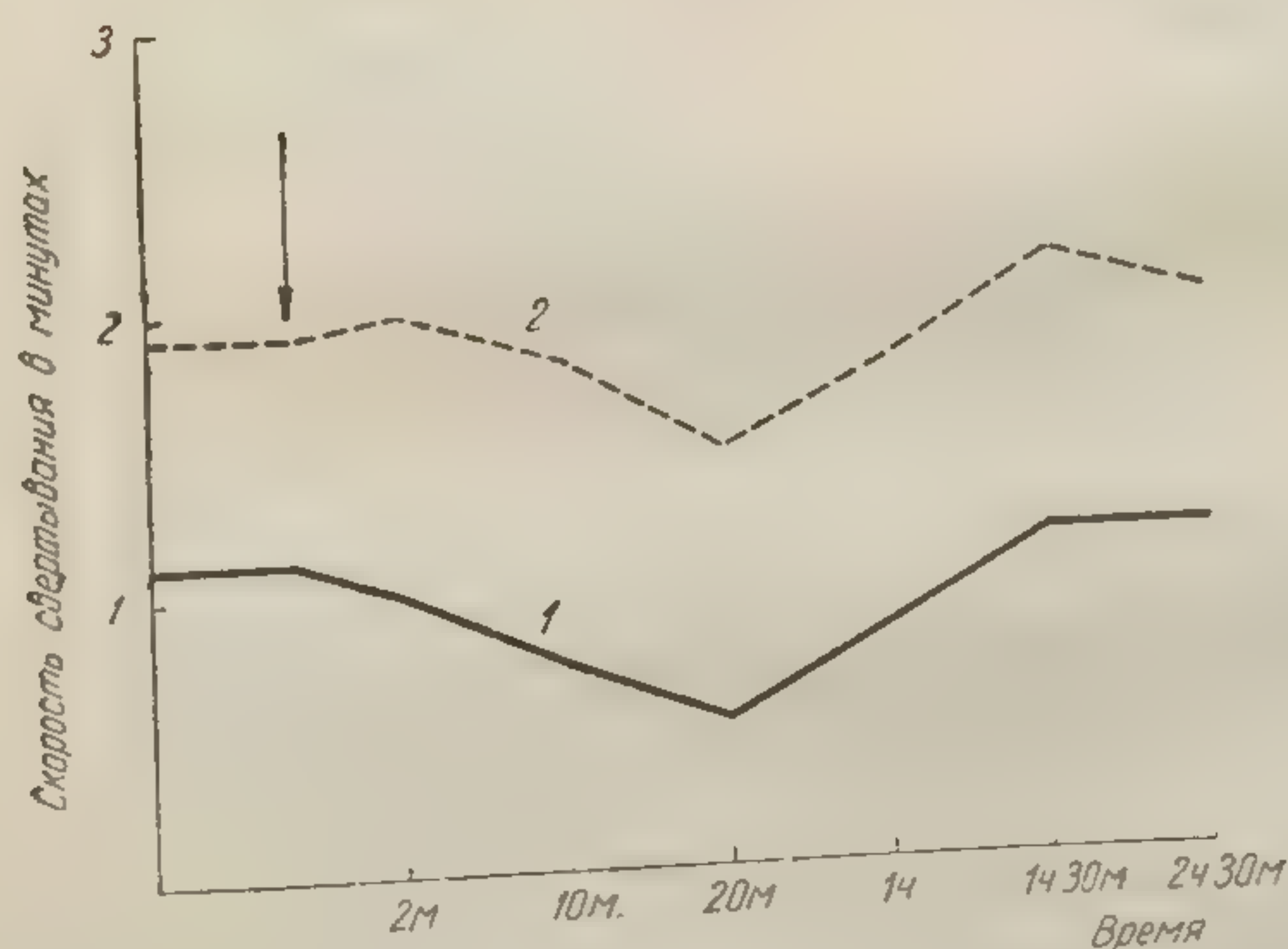


Рис. 23. Влияние атропина на свертывание крови. Начало свертывания (1), конец свертывания (2), стрелка показывает момент инъекции атропина

Влияние атропина на свертывание крови

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
1955 г. 13 сентября (кролик № 1)	10 час. 55 мин.	Исходная величина . . .	1'07"—1'55"
	10 » 57 »	Внутривенная инъекция атропина—0,2 мл (1:1000) на 1 кг веса	
	10 » 58,5 »	Повторное определение . .	1'00"—2'00"
	11 » 02 »	» » . .	0'35"—1'40"
	11 » 07 »	» » . .	0'45"—1'50"
	11 » 12 »	» » . .	0'30"—1'30"
	11 » 17 »	» » . .	0'30"—1'30"
	11 » 22 »	» » . .	0'40"—1'30"
	11 » 27 »	» » . .	0'50"—2'00"
	11 » 37 »	» » . .	0'53"—1'55"
	11 » 47 »	» » . .	1'15"—2'10"
	11 » 57 »	» » . .	0'45"—1'50"
	12 » 07 »	» » . .	0'50"—1'55"
	12 » 17 »	» » . .	1'00"—1'55"
	12 » 27 »	» » . .	1'12"—2'10"
	12 » 37 »	» » . .	1'10"—2'00"
	13 » 30 »	» » . .	1'10"—2'00"
13 сентября (кролик № 2)	11 » 45 »	Исходная величина . . .	1'15"—2' "
	11 » 57 »	Внутривенная инъекция атропина—0,25 мл (1:1000) на 1 кг веса	
	11 » 59 »	Повторное определение . .	0'50"—1'45"
	12 » 03 »	» » . .	0'50"—2'00"
	12 » 23 »	» » . .	1'10"—2'10"
	12 » 30 »	» » . .	1'05"—2'00"
	12 » 30 »	Нанесено раздражение индукционным током 15 сек.	
	12 » 35 »	Повторное определение . .	0'40"—1'30"
	12 » 40 »	» » . .	0'45"—1'50"
	12 » 50 »	» » . .	0'45"—1'50"
	13 » 00 »	» » . .	1'05"—2'00"
	13 » 10 »	» » . .	1'00"—2'15"
	13 » 20 »	» » . .	1'00"—2'15"
	13 » 30 »	» » . .	1'20"—2'20"
	14 » 50 »	» » . .	1'15"—2'15"

Продолжение

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
13 сентября (кролик № 2)	15 час. 00 мин.	Внутривенная инъекция атропина — 0,25 мл (1:1000) на 1 кг веса	
	15 » 02 »	Повторное определение . . .	0'50"—2'00"
	15 » 10 »	» » . . .	0'55"—2'00"
	15 » 20 »	» » . . .	0'55"—1'55"
	15 » 35 »	» » . . .	1'20"—2'15"
	15 » 50 »	» » . . .	1'20"—2'15"
16 октября (кролик № 3)	13 » 15 »	Исходная величина	1'15"—2'00"
	13 » 50 »	Инъекция атропина — 0,4 мл (1:1000) на 1 кг веса	
	13 » 52 »	Повторное определение . . .	0'35"—1'50"
	14 » 00 »	» » . . .	0'50"—2'00"
	15 » 05 »	» » . . .	0'50"—1'50"
	14 » 10 »	Нанесено раздражение индукционным током 15 сек.	
	14 » 11 »	Повторное определение . . .	0'35"—1'40"
	14 » 20 »	» » . . .	0'45"—1'40"
	14 » 30 »	» » . . .	0'45"—1'00"
	14 » 40 »	» » . . .	0'50"—1'45"
	14 » 50 »	» » . . .	0'50"—1'45"
	15 » 15 »	» » . . .	1'00"—1'50"
26 октября (кролик № 7)	12 » 45 »	Исходная величина	1'20"—2'25"
	12 » 55 »	Повторное определение . . .	1'20"—2'20"
	13 » 05 »	Инъекция атропина — 1,0 мл (1:1000) на 1 кг веса	
	13 » 20 »	Повторное определение . . .	0'40"—1'15"
	13 » 35 »	» » . . .	0'35"—1'25"
	13 » 45 »	» » . . .	0'50"—2'05"
	13 » 55 »	» » . . .	1'10"—2'10"
	14 » 00 »	Нанесено раздражение индукционным током 10 сек.	
	14 » 15 »	Повторное определение . . .	0'35"—2'00"
	14 » 30 »	» » . . .	0'30"—1'35"
	14 » 45 »	» » . . .	0'45"—1'50"
	14 » 55 »	» » . . .	0'55"—2'15"
	15 » 00 »	» » . . .	0'45"—1'10"

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания
26 октября (кролик № 7)	15 час. 10 мин.	Нанесено раздражение индукционным током 10 сек.	0'30"—1'40"
	15 » 25 »	Повторное определение	0'45"—1'50"
	15 » 40 »	»	0'55"—2'05"
	15 » 55 »	»	0'55"—2'05"
	16 » 25 »	»	1'05"—2'15"
	16 » 40 »	»	1'15"—2'30"

Влияние атропина на протромбиновое время. Четкой картины колебания протромбинового времени после инъекции атропина не удалось выявить. В шести опытах протромбиновое время удлинилось, в четырех — укоротилось, а в других — осталось неизменным. В некоторых опытах наблюдались фазовые колебания, когда начальное удлинение времени через час сменилось укорочением.

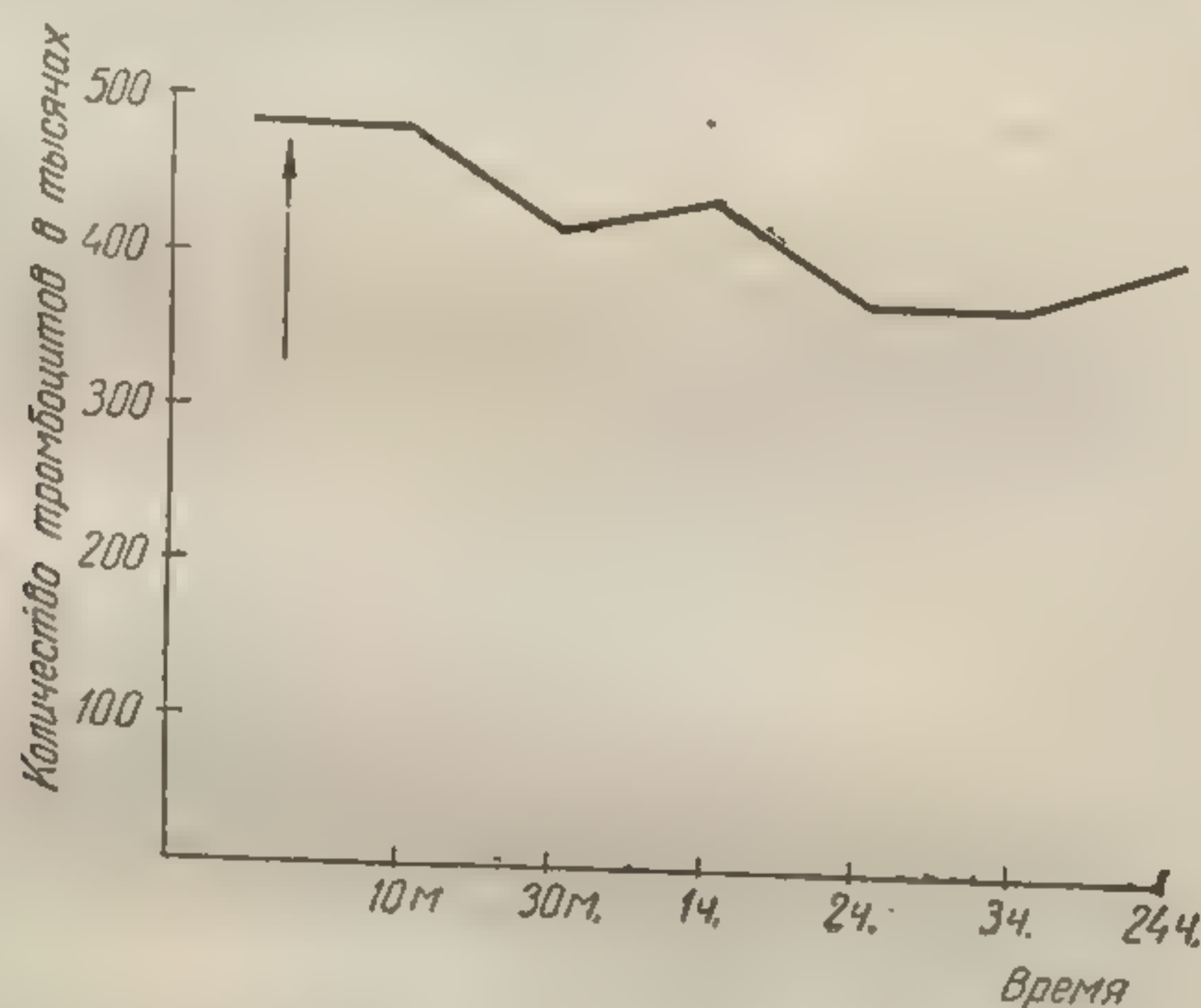


Рис. 24. Влияние атропина на количество тромбоцитов. Стрелка показывает момент инъекции атропина

Влияние атропина на количество фибрина. Количественных колебаний фибриногена в течение часа не наблюдается, лишь по истечению этого срока наступает некоторое увеличение количества фибриногена (табл. 29).

Таблица 28

Влияние атропина на скорость свертывания крови и тромбоциты

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее число тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
1958 г 16 мая	12 час. 15 мин.	Исходная величина	1'10"—2'10"	473 200	83	17	—	—
	12 » 35 »	Внутривенная инъекция атропина — 0,25 мл (1:1000) на 1 кг веса						
	12 » 45 »	Повторное определение	0'40"—1'20"	470 000	93	7	—	—
	13 » 05 »	» »	0'40"—1'40"	414 100	81	19	—	—
	13 » 35 »	» »	0'55"—1'35"	437 470	89	11	—	—
	14 » 35 »	» »	1'10"—2'20"	372 930	79	21	—	—
	15 » 35 »	» »	1'10"—2'10"	377 460	81	17	1	1
17 мая	12 » 30 »	Повторное определение через 24 часа после инъекции атропина		409 920	83	15	1	1

Таблица 29

Изменение количества фибрина при инъекции атропина

Дата исследования и № подопытного животного	Исходное количе- ство (в мг)	Количество фибрина после инъекции атропина (в мг)		
		через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час
1957 г.				
8 декабря (кролик № 1)	7	7	7	—
9 декабря (кролик № 2)	7	7	7	9
12 декабря (кролик № 3)	7,5	8	8	8
1958 г.				
13 января (кролик № 4)	4	—	4	5

Влияние атропина на тромбопластическую активность. Понижением тромбопластической активности характеризуется влияние инъекции атропина (табл. 30).

Таблица 30

Изменение тромбопластической активности под влиянием инъекции атропина

Дата исследования и № подопытного животного	Исходный показатель (в сек.)	Показатель тромбопластической активности после инъекции атропина (в сек.)		
		через 5 мин.	через 10 мин.	через 1 час
1957 г.				
7 декабря (кролик № 1)	38	39	50	48
9 декабря (кролик № 3)	71	76	76	72
12 декабря (кролик № 4)	48	60	50	49
1958 г.				
13 января (кролик № 6)	60	80	71	71

Данные, полученные в опытах с инъекцией атропина, позволяют прийти к выводу, что типичными изменениями являются ускорение свертывания крови, тромбопения и понижение тромбопластической активности. Тромбоцитограмма остается неизменной. Что же касается влияния инъекции атропина на другие факторы свертывания крови, то данные, полученные в отношении изменения протромбинового времени, противоречивы, а количество фибриногена в течение часа не меняется. Вероятно, ускорение свертывания крови в данном случае обусловлено иными факторами.

Перерезка блуждающих нервов и свертывание крови. Следующая серия наблюдений была произведена в опытах с перерезкой блуждающих нервов. Мы исходили из соображения, что если блуждающие нервы оказывают тормозящее влияние на

свертывание крови, то их выключение путем перерезки, вероятно, скажется на ходе этого процесса (табл. 31).

Таблица 31

Влияние перерезки блуждающих нервов на свертывание крови

Дата исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания		Примечание
		до перерезки	после перерезки	
1951 г. 19 июня	Перерезаны оба блуждающих нерва на шее . .	1'20"—2'30"	1'15"—2'15"	Определение времени свертывания крови производится через 30—60 и более минут после перерезки блуждающих нервов
25 декабря	То же	1'20"—2'30"	1'22"—2'35"	
26 декабря	Повторное определение	1'19"—2'30"	1'20"—2'40"	
28 декабря	То же	1'17"—2'19"	1'17"—2'25"	
1955 г. 31 марта	Перерезан левый блуждающий нерв	1'27"—2'30"	1'27"—2'25"	
1 апреля	У того же кролика перерезан правый блуждающий нерв . .	1'25"—2'15"	1'25"—2'40"	
6 апреля	Перерезан правый блуждающий нерв	1'15"—2'20"	1'10"—2'20"	
7 апреля	У того же кролика перерезан левый блуждающий нерв . . .	1'15"—2'00"	1'15"—2'20"	

Как следует из приведенной таблицы, как односторонняя, так и двусторонняя перерезка блуждающих нервов на времени свертывания крови не сказывается.

Приведенные в настоящем разделе опыты с инъекцией ацетилхолина и пилокарпина, а также с перерезкой блуждающих нервов не дают оснований для суждения о наличии у парасимпатической нервной системы функции, тормозящей систему свертывания крови.

Ускорение свертывания крови при инъекции атропина может быть истолковано не как следствие выключения парасимпатических нервов, как полагают некоторые авторы, а как результат его возбуждающего действия на центральную нервную систему и, возможно, непосредственного воздействия на процессы свертывания крови.

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СИМПАТИЧЕСКОГО И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

В главе, посвященной рассмотрению влияния гипоксии на свертывание крови (глава XVIII), мы приводим эксперименты, проведенные в условиях гипоксической камеры и барокамеры. В результате этих экспериментов было установлено, что после 1—2,5-часового пребывания животного в гипоксической камере с 5—7-процентным содержанием кислорода время свертывания крови не изменяется; между тем наступает резкий тромбоцитоз с изменением в тромбоцитограмме.

Протромбиновое время в этих условиях не изменяется, количество фибриногена не колеблется, не подвергается изменениям и тромбопластическая активность; лишь иногда наблюдается незначительная тенденция к ее повышению.

У животных же, пробывших такой же отрезок времени в барокамере (на высоте 7—8 тыс. метров), свертывание крови резко ускоряется, наступает тромбоцитоз и сдвиг в тромбоцитограмме. Протромбиновое время не изменяется, иногда наблюдается тенденция к удлинению, количество фибриногена не изменяется или несколько снижается, тромбопластическая активность резко повышается.

То обстоятельство, что время свертывания крови после пребывания животного в гипоксической камере не изменяется, а в барокамере укорачивается, при однотипных изменениях тромбоцитов в обоих случаях приводит к заключению, что первый механизм регуляции свертывания крови и регуляции количества и состава тромбоцитов различен.

Для рассмотрения возникшего вопроса нами было предпринято несколько серий экспериментов.

Изменение свертывания крови и его факторов в условиях гипоксии и инъекции аминазина. В уже описанных нами экспериментах (стр. 177) было показано, что эрготин и аминазин включают некоторые регуляторные механизмы системы свертывания крови в течение 1—3 часов. Болевое раздражение, нанесенное животному в этот промежуток времени, на скорости свертывания крови не сказывается. Надо было полагать, что предварительная инъекция животным блокирующей дозы эрготина и аминазина даст возможность в условиях гипоксии дифференцировать влияние симпатической и парасимпатической систем на свертывание крови и его факторы.

Животное после инъекции эрготина или аминазина помещалось в гипоксическую камеру при концентрации кислорода 5—7% или «подымалось» в барокамере на высоту, соответствующую указанной выше концентрации кислорода. Приведем два протокола опытов (табл. 32).

Таблица 32

Изменение свертывания крови и тромбоцитов у амнизированных животных после пребывания в барокамере

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество	Тромбоцитограмма			
					до	до	до	до
					2,5	3,5	4,5	5,5

Таблица 32

Изменение свертывания крови и тромбоцитов у амнизированных животных после пребывания в барокамере

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
1958 г. 14 марта (кролик № 1)	11 час. 50 мин.	Исходная величина	1'10"—2'10"	209 150	54	33	10	—
	12 » 10 »	Внутривенная инъекция аминазина — 10 мг на 1 кг веса	1'20"—2'20"	279 720	83	17	—	—
	12 » 40 »	Исходная величина						
	12 » 42 »	Кролик помещен на 1 час в барокамеру. «Поднят» на 7500 метров, что составляет 7% содержания кислорода						
	13 » 45 »	Повторное определение	1'40"—2'30"	481 380	57	30	6	7
	14 » 00 »	» »	1'25"—2'10"	308 800	68	26	4	2
	14 » 15 »	» »	1'35"—2'30"	277 400	73	26	1	—
	14 » 45 »	» »	1'35"—2'40"	247 500	75	21	3	1
	15 » 45 »	» »	1'10"—2'10"	360 840	71	23	6	—
	16 » 45 »	» »	1'10"—2'05"	279 510	79	17	4	—
15 марта	13 » 45 »	Повторное определение через 24 часа	1'10"—2'15"	487 770	44	44	9	3
			1'05"—2'10"	301 490	89	8	3	—
26 марта (кролик № 4)	11 » 20 »	Исходная величина						
	11 » 50 »	Внутривенно введен аминазин — 10 мг на 1 кг веса						
	12 » 20 »	Кролик помещен на 1 час в барокамеру. «Поднят» на 7500 метров						
	13 » 30 »	Повторное определение	1'20"—2'30"	423 900	45	38	13	4
	14 » 00 »	» »	1'25"—2'25"	488 320	74	22	4	—
	15 » 00 »	» »	1'20"—2'20"	362 880	60	25	9	6
	16 » 00 »	» »	1'20"—2'15"	309 000	53	36	9	2
	17 » 00 »	» »	1'20"—2'05"	329 000	51	37	8	4
	13 » 30 »	Повторное определение через 24 часа	—	246 600	83	12	3	2
27 марта								

В 5 экспериментах из 6 после предварительной инъекции аминазина или эрготина часовое пребывание в барокамере не вызывало, как обычно, ускорения свертывания крови, иногда наблюдалось даже некоторое замедление свертывания. Но количество тромбоцитов и их формула подвергались таким же характерным изменениям, как и в условиях без применения указанных веществ (рис. 25, А, Б, В).

Протромбиновое время не изменялось или несколько удлинялось, количество фибриногена не изменялось или несколько понижалось, тромбопластическая активность повышалась (табл. 33).

Таблица 33

Изменение протромбинового времени, количества фибрина и тромбопластической активности крови аминизированных животных после их пребывания в барокамере

Дата исследования и № подопытного животного	Показатель	Исходная величина	После пребывания в барокамере			Примечания
			через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час	
1958 г. 15 апреля (кролик № 1)	Протромбиновое время (в сек.)	17	18	17	18	Срок пребывания в барокамере 1 час
25 апреля (кролик № 2)		17,5	17,5	17,5	17,5	
20 апреля (кролик № 3)		17	17,5	17,5	17,5	
12 мая (кролик № 4)		15	15,5	15,5	15,5	
15 апреля (кролик № 1)	Количество фибрина (в мг)	6	6	6	7	
26 апреля (кролик № 3)		6	—	5	5	
30 апреля (кролик № 5)		6	6	6	5	
12 мая (кролик № 6)		5	4,5	4,0	—	
15 апреля (кролик № 1)	Тромбопластическая активность (в сек.)	54	51	53	54	
20 апреля (кролик № 2)		47	47	45	38	
30 апреля (кролик № 3)		48,5	47,5	—	48,5	
12 мая (кролик № 4)		42,5	37	—	40	

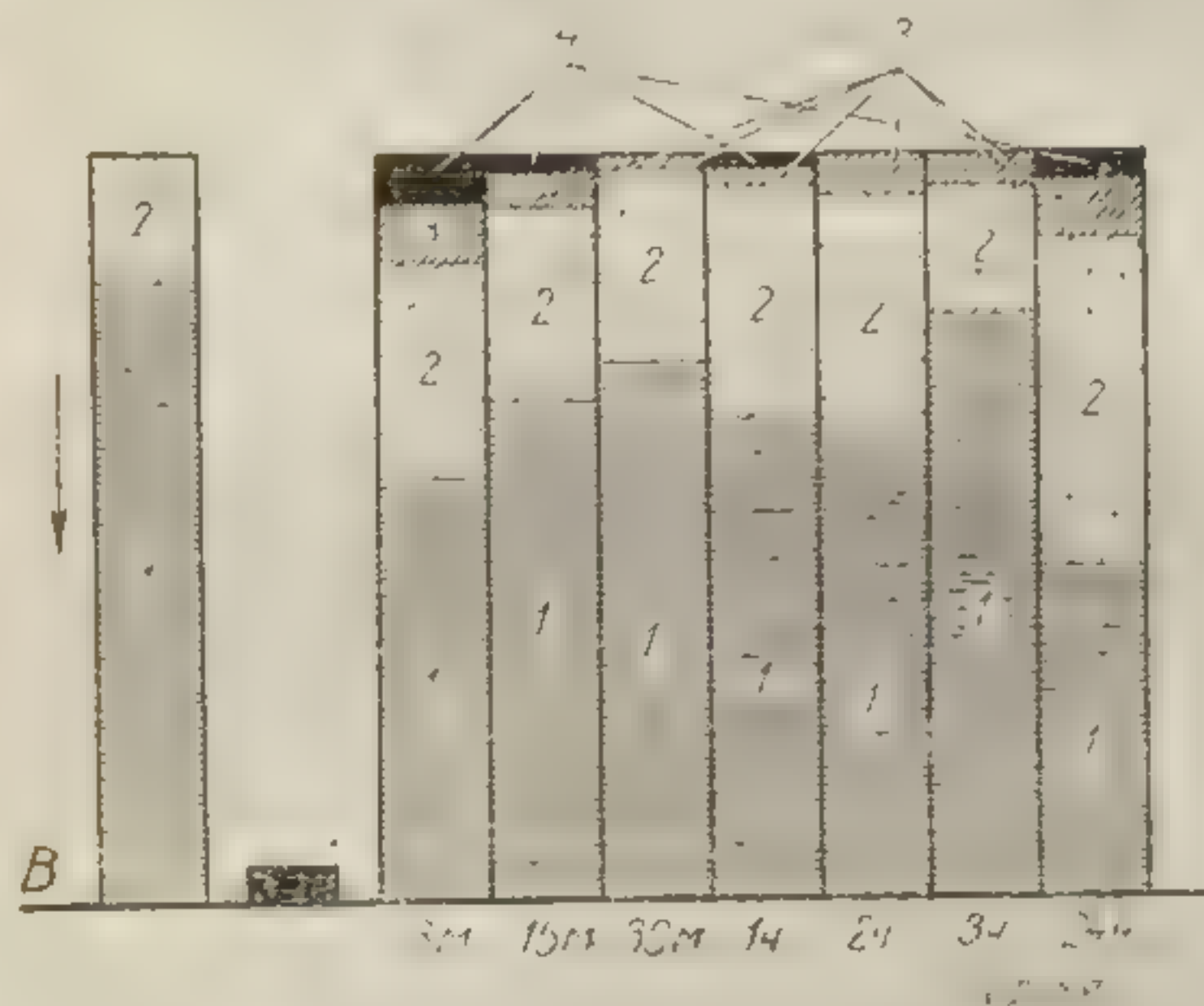
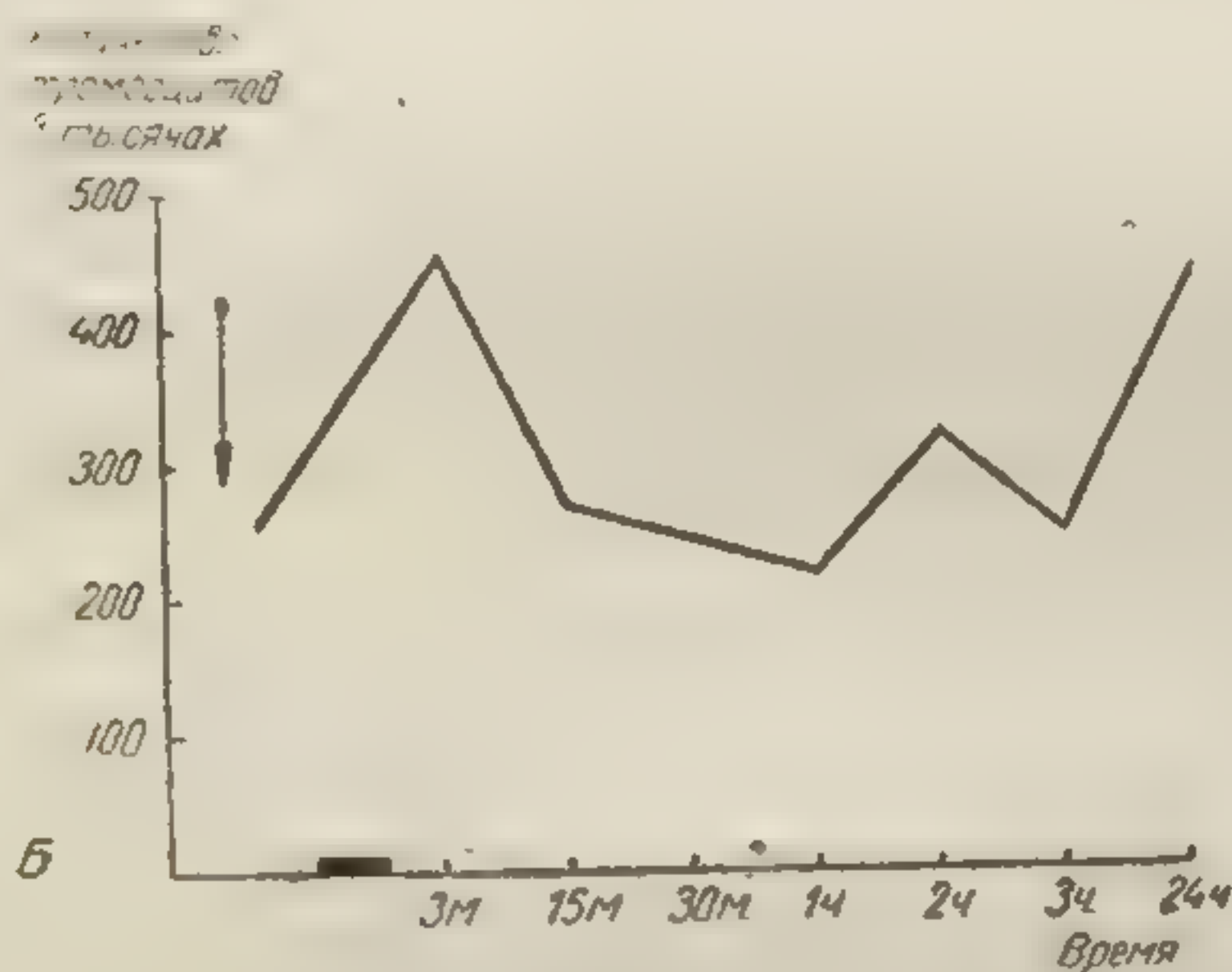
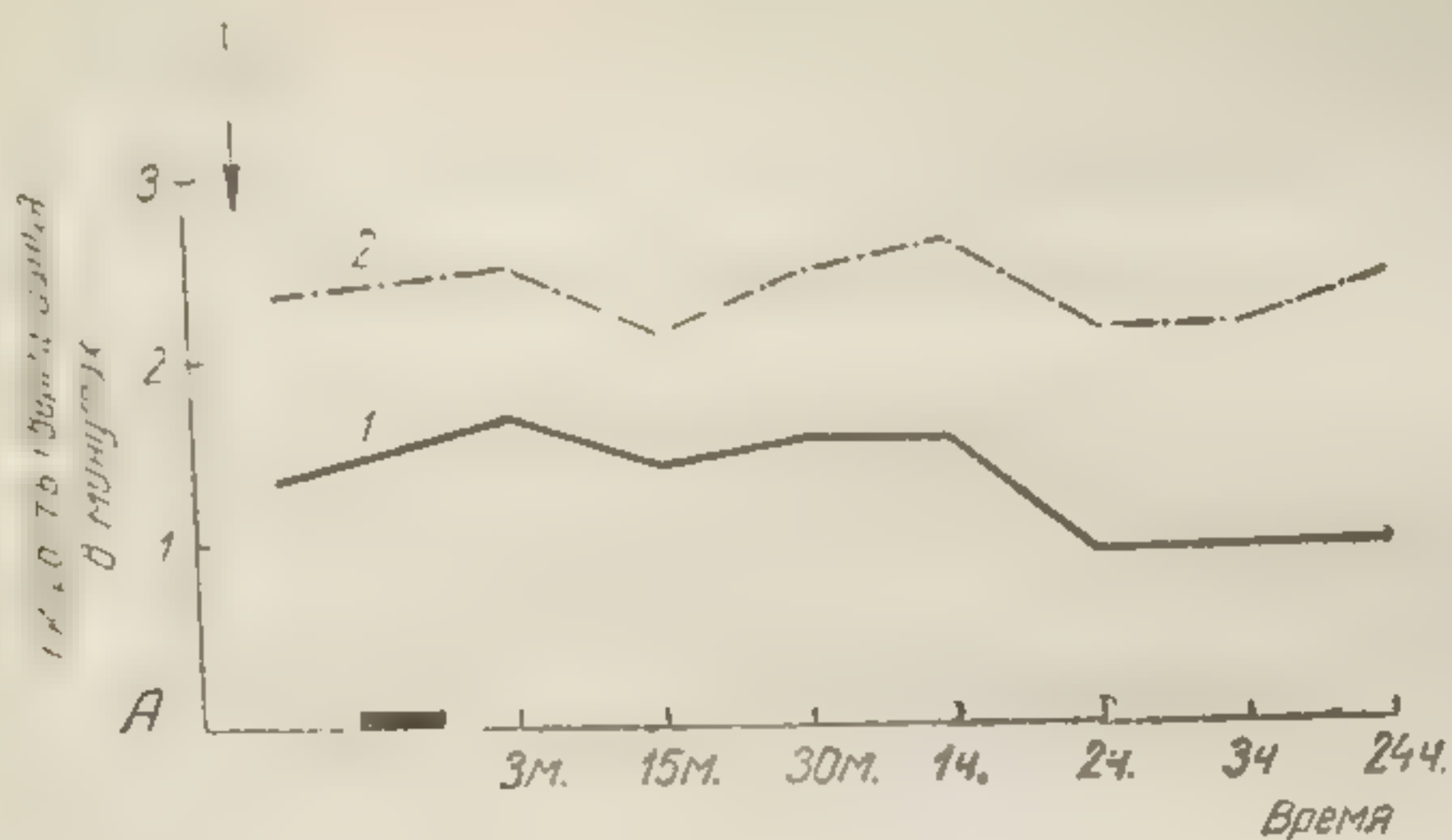


Рис. 25. Изменение свертывания крови (А), количества тромбоцитов (Б) и их формулы (В) у амнионизированного кролика после пребывания в барокамере.

Начало свертывания (1), конец свертывания (2), черная полоса — пребывание в барокамере, стрелка показывает момент инъекции аминазина, цифры в столбиках показывают размеры тромбоцитов: 1 — тромбоциты размером до 2,5μ; 2 — тромбоциты размером от 2,5 до 3,5μ; 3 — тромбоциты размером от 3,5 до 4μ; 4 — тромбоциты размером больше 4μ

Три эксперимента, поставленные в гипоксической камере с предварительным введением эрготина, протекали так же, как и в опытах без применения эрготина: скорость свертывания крови не изменялась, наступал тромбоцитоз и сдвиг в тромбоцитограмме.

Так как после инъекции аминазина в условиях барокамеры, где всегда имеет место ускорение свертывания крови, свертывание не ускоряется, то можно полагать о наличии полной блокады ретикулярной формации и симпатико-адреналовой системы и вследствие этого исключения ее влияния на свертывание. Наступающий тромбоцитоз и сдвиг в тромбоцитограмме в этих же условиях, как нам кажется, свидетельствуют о том, что ход этих процессов регулируется не столько симпатическим отделом вегетативной нервной системы, сколько ее парасимпатическим отделом. Перед тем как перейти к изложению дополнительных фактов, подтверждающих высказанную точку зрения о роли парасимпатической нервной системы, мы позволим представить еще одну серию экспериментов с ганглиоэктомированными животными.

Изменение свертывания крови и его факторов у ганглиоэктомированных животных в условиях гипоксии. С целью дополнительного анализа роли симпатической нервной системы в регуляции свертывания крови и тромбоцитов у 22 кроликов были удалены верхние и нижние шейные симпатические узлы (6 кроликов), солнечное сплетение (8 кроликов), верхние и нижние шейные симпатические узлы и солнечное сплетение (8 кроликов).

Мы уже отмечали, что ганглиоэктомия сама по себе вызывает резкий постоянный тромбоцитоз, не сказываясь на скорости свертывания крови и на тромбоцитограмме.

Особенно высокий уровень количества тромбоцитов устанавливался после удаления солнечного сплетения.

У всех кроликов с удаленными верхними и нижними шейными симпатическими ганглиями после пребывания в гипоксической камере наблюдались те же явления, что и у нормальных кроликов: отсутствие изменений скорости свертывания крови, тромбоцитоз и сдвиг их формулы в сторону крупных форм. По данным З. И. Барбанцевой (1957), изучавшей изменение дыхания и других функций в условиях гипоксии, реакция на острую гипоксию у ганглиоэктомированных и нормальных животных одинакова.

У кроликов с удаленным солнечным сплетением или с удаленными солнечным и шейными сплетениями после пребывания в барокамере скорость свертывания не изменяется, что подтверждает наши предыдущие данные. Что же касается изменения количества тромбоцитов, то в половине случаев наблюдался тромбоцитоз, в остальных — тромбопения или количество тромбоцитов не изменялись.

Дата исследования и № животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество	Тромбоцитограмма
---------------------------------	--------------------	----------------------------	----------------------------	------------------	------------------

Таблица 34

Изменение свертывания крови и тромбоцитов в условиях гипоксии у ганглюэктомированных животных

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследова- ния	Воздействие и взятие крови	Начало и ко- нец свертыва- ния	Общее количе- ство тромбоци- тов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5— 3,5 μ	3,5— 4,0 μ	более 4 μ
1958 г. 15 февраля (кролик № 4) 4 марта		Двустороннее удаление верхних и нижних симпатических ган- глиев						
	11 час. 15 мин.	Исходная величина	1'25"—2'50"	359 040	32	40	25	3
	11 » 30 »	Кролик помещен в гипоксичес- кую камеру на 1,5 часа. Кон- центрация кислорода 7 %						
	13 » 10 »	Повторное определение	1'20"—2'50"	480 000	54	28	16	2
	13 » 30 »	» »	1'25"—2'50"	362 880	25	33	32	10
	14 » 00 »	» »	1'25"—2'50"	350 000	22	34	35	9
	14 » 30 »	» »	1'30"—3'05"	318 600	36	36	23	5
	15 » 00 »	» »	1'30"—2'50"	421 070	25	35	36	4
5 марта	13 » 00 »	Через 24 часа после пребывания кролика в условиях гипоксии	1'25"—3'05"	324 450	64	25	11	—
6 марта	13 » 00 »	Через 48 часов после пребывания кролика в условиях гипоксии	1'30"—2'30"	375 750	58	31	11	—
10 апреля (кролик № 10)		Удалено солнечное сплетение						
21 апреля	11 » 00 »	Исходная величина	1'20"—3'00"	580 600	50	30	18	2
	11 » 20 »	Кролик помещен в гипоксическую камеру на 1,5 часа. Концентра- ция кислорода 7 %						

Продолжение

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследова- ния	Воздействие и взятие крови	Начало и ко- нец свертыва- ния	Общее количе- ство тром- боцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5— 3,5 μ	3,5— 4,0 μ	больше 4 μ
12 апреля (кролик № 21)	13 час. 20 мин.	Повторное определение	1'20"—3'10"	548 550	74	14	12	—
	13 » 50 »	» »	1'15"—3'10"	510 540	40	40	19	1
	14 » 20 »	» »	1'20"—3'00"	553 320	25	40	30	5
	14 » 50 »	» »	1'20"—3'10"	569 700	38	28	30	4
	15 » 50 »	» »	1'15"—3'10"	473 850	72	20	8	—
		Удалены верхние и нижние шей- ные симпатические ганглии						
		Удалено солнечное сплетение						
	12 » 15 »	Исходная величина	1'15"—2'30"	513 030	89	11	—	—
	12 » 45 »	Кролик «поднят» в барокамере на высоту 7500 метров, пребы- вание в барокамере 1 час						
	13 » 55 »	Повторное определение	1'15"—3'00"	828 400	79	16	5	—
17 мая	14 » 45 »	» »	1'10"—2'10"	898 400	90	10	—	—
	15 » 45 »	» »	1'10"—2'10"	565 880	89	11	—	—
	16 » 45 »	» »	1'10"—2'30"	490 000	93	7	—	—
	13 » 55 »	Через 24 часа после пребывания в барокамере	1'10"—2'20"	697 410	63	24	11	2
28 мая								
29 мая								

Интерес представляет то обстоятельство, что тромбопения наступала у тех кроликов, у которых после удаления ганглиев установился слишком высокий уровень количества тромбоцитов (800—900 тыс. и более). У них наступала относительная тромбопения, когда количество тромбоцитов приближалось к нормальным средним числам. В этих случаях, как нам кажется, извращенная реакция является следствием иного функционального состояния организма после ганглиоэктомии.

В тромбоцитограмме в половине опытов количество тромбоцитов сдвинулось в сторону крупных форм, а у остальных животных изменений не наблюдалось. Сказанное проиллюстрируем протоколами некоторых опытов (табл. 34).

Из экспериментов с ганглиоэктомизированными животными следует, что у них в условиях барокамеры скорость свертывания крови не изменяется, а количество тромбоцитов и их формула изменяются, хотя и разнонаправленно. Мы уже высказали предположение о том, что эти изменения в значительной мере могли быть обусловлены возбуждением парасимпатической нервной системы. В связи с этим важно было изучить тонус парасимпатической нервной системы при гипоксии.

Тонус парасимпатической нервной системы в условиях гипоксии и свертывание крови. Как нами было показано, при «поднятии» животного с заблокированной симпатической нервной системой на 7500 метров скорость свертывания не изменяется, но наступает тромбоцитоз и сдвиг тромбоцитограммы в сторону крупных форм. Такая же картина наблюдается после пребывания животного в гипоксической камере. Исходя из предыдущих экспериментов, надо было полагать, что эти изменения в значительной мере обусловлены парасимпатической нервной системой. В этом случае тонус парасимпатической нервной системы должен быть повышен. Можно было допустить, что это состояние парасимпатической нервной системы должно привести к изменению физиологической активности крови. С целью проверки этого предположения 0,5—1,0 мл сыворотки крови кролика, пробывшего в условиях гипоксии 1—1,5 часа, вводилось в краевую вену уха нормального кролика. С целью контроля такой же объем сыворотки крови нормального кролика вводился другому нормальному кролику. Данные опытов приведены в табл. 35.

Опыты с введением «гипоксемической» сыворотки были поставлены на 6 кроликах. Во всех случаях скорость свертывания крови не изменялась, наступал тромбоцитоз (за исключением одного случая). У 4 кроликов наступил сдвиг тромбоцитограммы в сторону крупных форм, а у 2 кроликов она осталась без изменений. Таким образом, внутривенная инъекция нормальному животному сыворотки крови кролика, находившегося в условиях гипоксии, воспроизводит картину изменений коли-

Таблица 35

Влияние сыворотки «гипоксемической» и нормальной крови на свертывание и тромбоциты

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
1958 г. 26 февраля (кролик № 6)	12 час. 40 мин.	Исходные величины	1'25"—2'45"	358 400	70	23	7	
	13 » 00 »	Внутривенное введение 1 мл «гипоксемической» сыворотки						
	13 » 10 »	Повторное определение	1'30"—3'00"	408 360	33	32	28	7
	13 » 40 »	» »	1'30"—2'50"	496 740	58	31	9	2
	14 » 00 »	» »		473 200	54	32	11	3
1957 г. 26 октября (кролик № 3)	15 » 00 »	» »	1'15"—2'40"	365 200	72	23	4	1
	15 » 00 »	Исходная величина	1'15"—2'15"	564 800	79	18	3	—
	15 » 15 »	Внутривенное введение 0,5 мл нормальной сыворотки						
	15 » 35 »	Повторное определение	1'10"—2'25"	527 580	77	16	7	—
	15 » 45 »	» »	1'10"—2'15"	595 680	78	21	1	—
18 февраля 1958 г. (кролик № 5)	16 » 15 »	» »	1'10"—2'15"	598 510	80	17	3	—
	13 » 00 »	Исходные величины	1'15"—2'20"		63	26	11	—
	13 » 20 »	Внутривенное введение 0,5 мл «гипоксемической» сыворотки						
	13 » 40 »	Повторное определение	1'20"—2'25"	398 720	39	36	20	5
	14 » 35 »	» »	1'25"—2'40"	529 240	39	38	20	3
	15 » 20 »	» »	1'20"—2'40"	394 400	55	28	14	3
	16 » 20 »	» »	1'20"—2'40"	351 920	64	28	7	1

чества и состава тромбоцитов, наступающих у животного в условиях гипоксии.

Контрольные опыты, поставленные на 5 кроликах, с введением сыворотки крови нормального животного характерных изменений не выявили (рис. 26, А, Б, В), за исключением тромбоцитарных колебаний в двух случаях и небольшого сдвига тромбоцитограммы в одном случае.

Настоящие эксперименты показали, что в сыворотке крови животного после пребывания в гипоксических условиях появляется физиологически активное вещество, стимулирующее увеличение количества тромбоцитов и появление их крупных форм.

Поскольку изучаемые изменения, как мы полагаем, связаны с деятельностью парасимпатической нервной системы, то физиологически активное вещество в «гипоксемической» сыворотке, стимулирующее описанные выше сдвиги, вероятно, является медиатором парасимпатической нервной системы — ацетилхолином.

С целью проверки этого предположения нами были предприняты две серии экспериментов.

Первая серия экспериментов была посвящена выяснению характера влияния «гипоксемической» сыворотки на деятельность изолированного сердца лягушки. В этих опытах изолированное сердце лягушки перфузировалось либо «гипоксемической», либо нормальной сывороткой.

Перфузия сердца нормальной сывороткой во многих случаях вызывала некоторое увеличение амплитуды сокращений. «Гипоксемическая» же сыворотка, испытанная в 11 опытах, в 19 пробах оказывала тормозящее влияние на деятельность сердца (рис. 27). Продолжительность отрицательно инотропного эффекта была различной в разных опытах: длительной и кратковременной. Последующее промывание сердца раствором Рингера приводило к восстановлению исходного характера деятельности сердца. В 3 пробах «гипоксемическая» сыворотка вызвала увеличение амплитуды сокращения сердца, а в 7 пробах не оказала влияния на работу сердца. На рис. 28 приведены сравнительные данные числа случаев увеличения и уменьшения амплитуды сердечных сокращений под влиянием нормальной и «гипоксемической» сыворотки.

Наши данные согласуются с наблюдениями Л. Н. Левиной-Ивановой (1950), показавшей отрицательно инотропно-хронотропное действие на изолированное сердце сыворотки крови людей после их пребывания в барокамере.

Отрицательный инотропный эффект «гипоксемической» сыворотки мог быть обусловлен ацетилхолиноподобным веществом, появляющимся в крови при пребывании животного в условиях гипоксии.

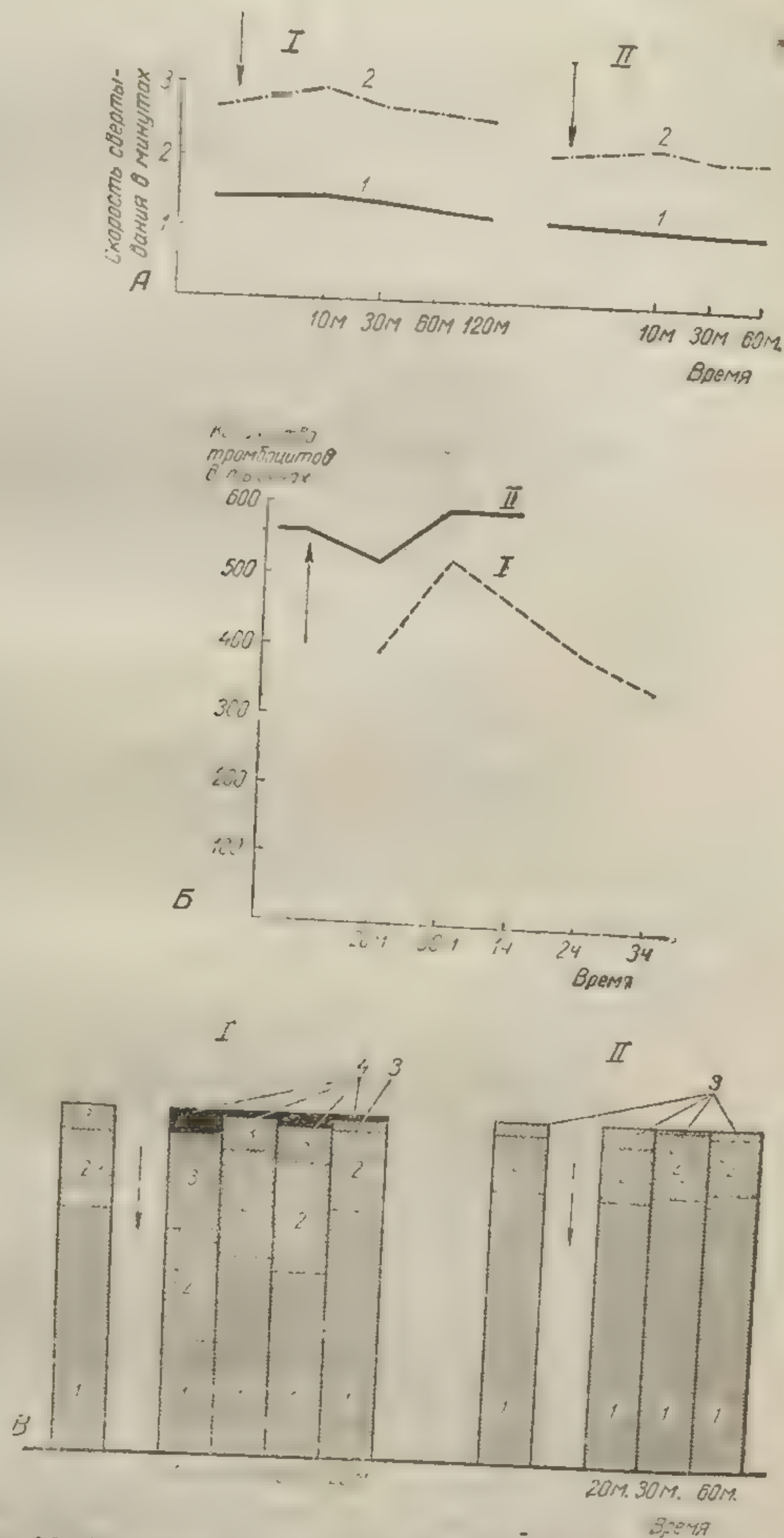


Рис. 26. Влияние введения нормальной и «гипоксемической» крови на свертывание крови (А), количество тромбоцитов (Б) и их формулу (В).
Начало свертывания (1), конец свертывания (2); действие «гипоксемической» сыворотки (I) и нормальной (II) сыворотки, стрелка показывает момент введения сыворотки, цифры в столбцах обозначают размеры тромбоцитов, как и на рис. 14

Следующая серия опытов была предпринята с целью обнаружения ацетилхолинноподобного вещества в «гипоксемической» крови при помощи биологического теста — спинной мышцы пиявки.

Препарат считался годным, и опыт начинался только в том случае, если мышца реагировала на стандартный раствор ацетилхолина 1 : 40 000 000. Под влиянием нормальной сы-

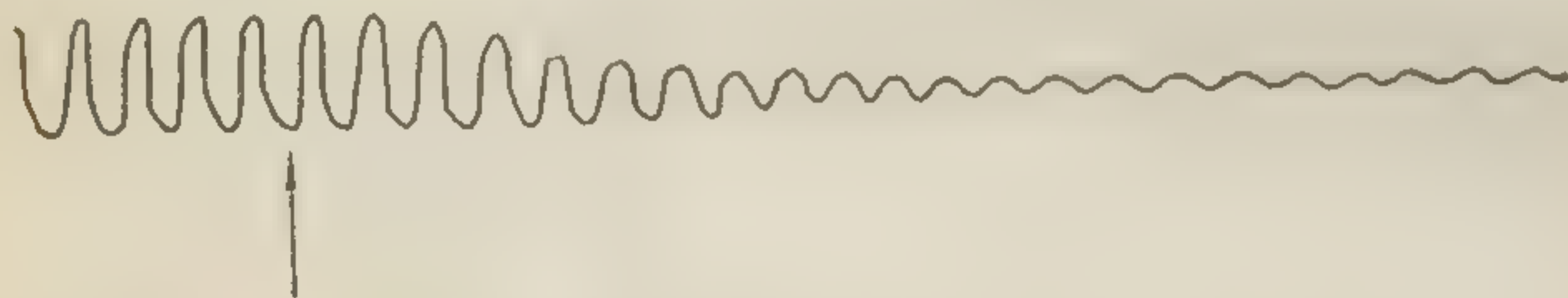


Рис. 27. Тормозящее влияние «гипоксемической» сыворотки на сокращения сердца при его перфузии. Стрелка показывает момент перфузии сыворотки

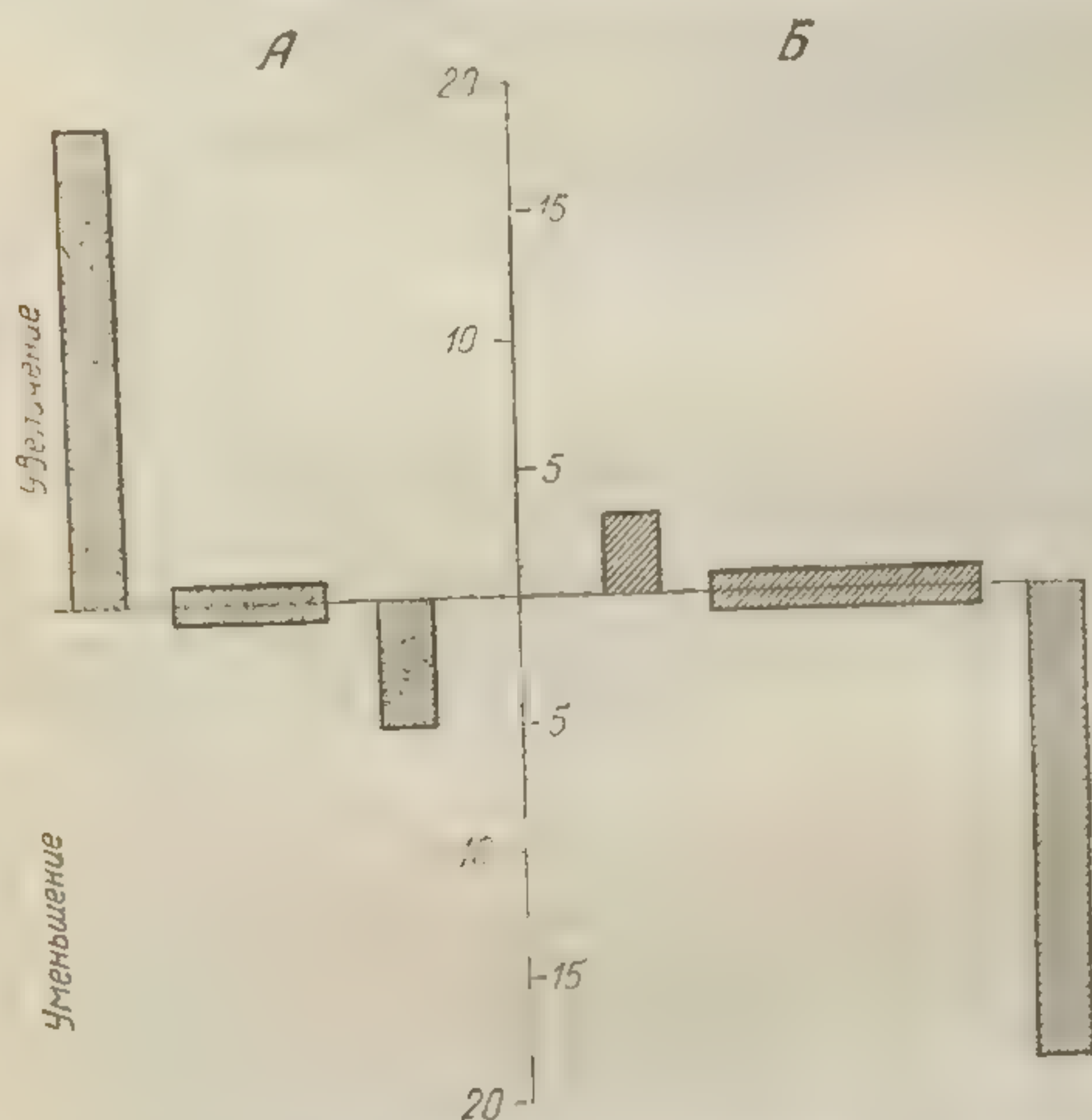


Рис. 28. Изменение амплитуды сердечных сокращений под влиянием нормальной (А) и «гипоксемической» (Б) сыворотки. Увеличение и уменьшение амплитуды в условных единицах

воротки крови спинная мышца пиявки, как правило, оставалась без изменений или несколько расслаблялась. В 19 опытах в 36 пробах добавление «гипоксемической» сыворотки вызывало сокращение спинной мышцы пиявки (рис. 29). В 4 пробах не оказало влияния, а в 8 — вызвала некоторое расслабление.

В некоторых опытах под влиянием «гипоксемической» сыворотки наблюдалось не тоническое сокращение мышцы, а

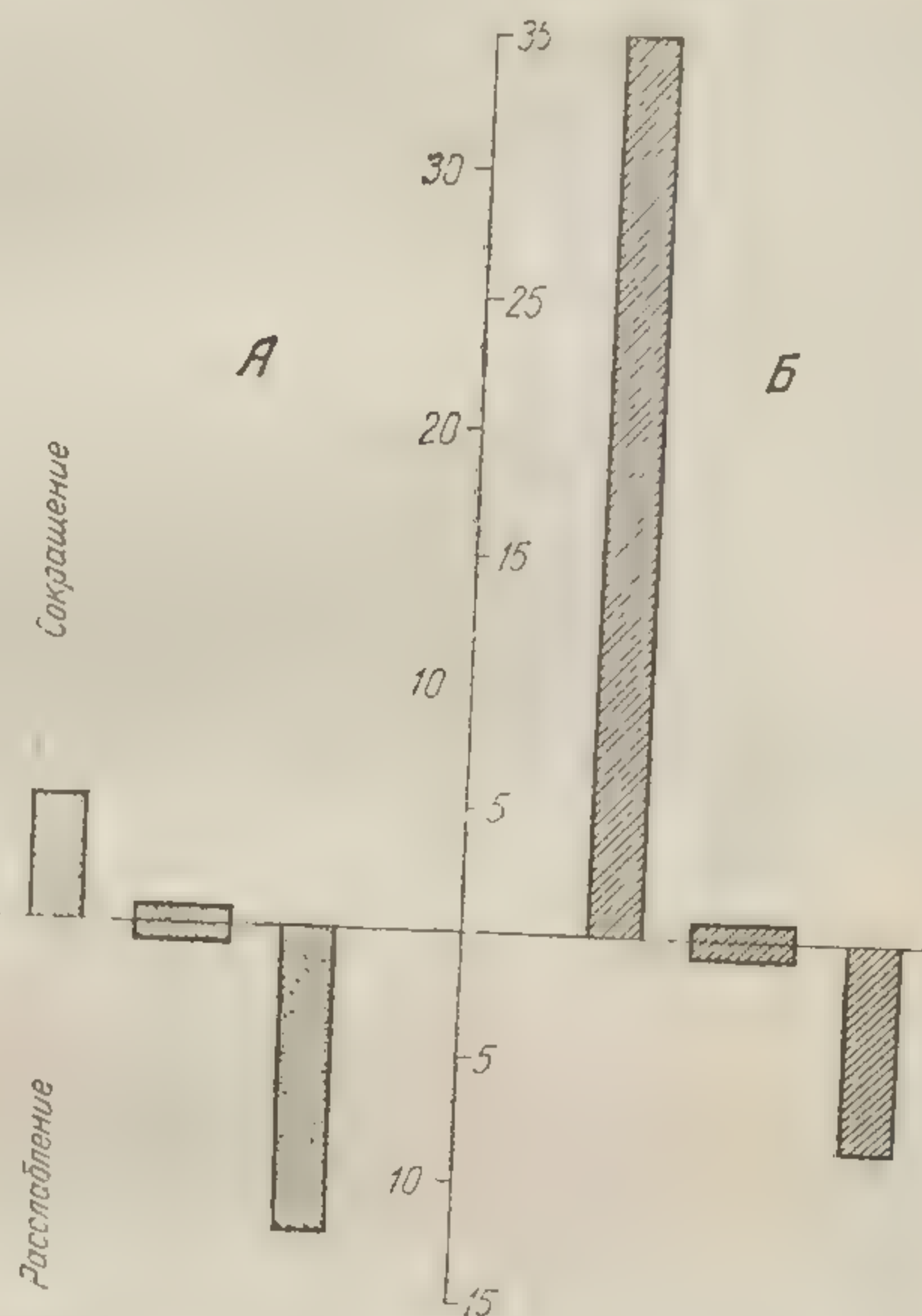


Рис. 29. Влияние нормальной (А) и «гипоксемической» (В) сыворотки на изолированную спинную мышцу: пиявки. Расслабление и сокращение в условных единицах

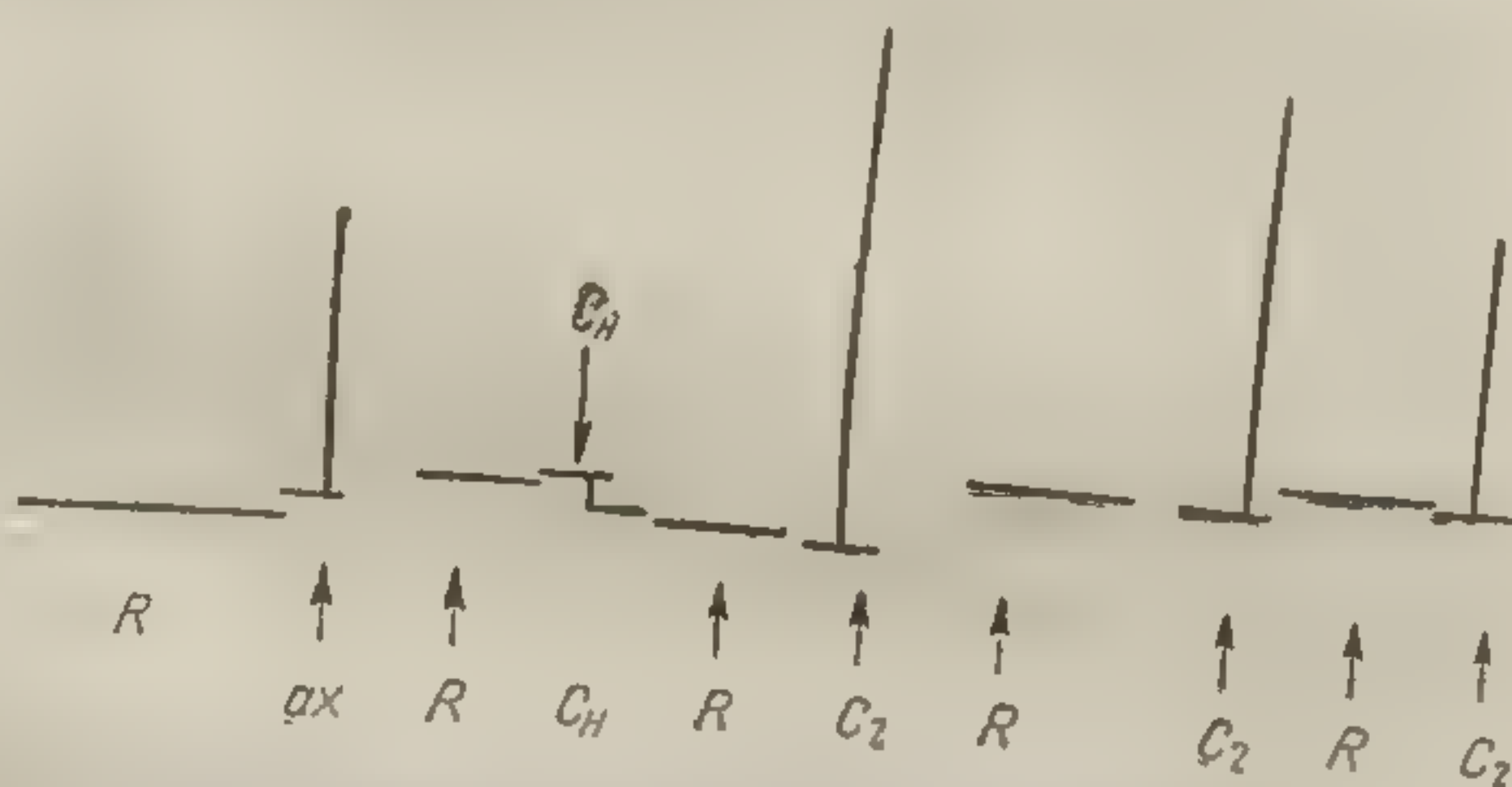


Рис. 30. Влияние «гипоксемической» и нормальной сыворотки на сокращение спинной мышцы лягушки. C_n — сыворотка нормальная; C_2 — сыворотка «гипоксемическая»; R — раствор Рингера; ax — ацетилхолин

постепенно усиливающиеся мелкие подергивания, напоминающие фибрилляцию. По данным И. С. Бериташвили и С. П. Нарикашвили, такие вздрагивания наряду с контрактурой являются характерной реакцией «нестопнических» мышц на ацетилхолин. Вероятно, недостаточно тонкое изготовление препарата в некоторых опытах, а также предварительная обработка его эзерином могла способствовать проявлению такого рода активности мышцы.

На рис. 30 приведены сравнительные данные сокращения и расслабления мышцы под влиянием «гипоксемической» и нормальной сывороток.

Таким образом, в крови у животных после их пребывания в условиях гипоксии появляется ацетилхолиноподобное вещество, что, может быть, обусловлено возбуждением парасимпатической нервной системы. Это подтверждает наше предположение, что изменение количества и состава тромбоцитов регулируется в первую очередь парасимпатической нервной системой.

Особенности регуляции свертывания крови в раннем онтогенезе. Исследование проводилось на крольчатах в возрасте от 5 до 30 дней. Кровь для исследования бралась из сердца животных силиконизированной иглой.

В первой серии наших экспериментов время свертывания крови и число тромбоцитов исследовались у крольчат разных возрастов после их пребывания в гипоксической камере в течение 1 часа. Содержание кислорода в гипоксической камере было равно 7%. Оказалось, что реакция системы свертывания крови на гипоксию неодинакова у крольчат разного возраста.

У крольчат от 5 до 20 дней жизни после пребывания в гипоксической камере время свертывания крови значительно укорачивается. Начиная же с 21-го дня постнатального развития пребывание в условиях гипоксии не вызывает каких-либо изменений в скорости свертывания крови, как и у взрослых кроликов (рис. 31).

После предварительного введения аминазина (6 мг/кг) крольчатам до двенадцатидневного возраста пребывание в гипоксической камере на времени свертывания крови не сказывается (рис. 32). Таким образом, ускорение свертывания крови, наступающее у кроликов до 21-дневного возраста после их пребывания в гипоксической камере, исчезает, если предварительно был введен аминазин.

Число же тромбоцитов у крольчат всех исследуемых возрастов в большинстве случаев увеличивалось. При этом отмечался сдвиг тромбоцитограммы в сторону крупных форм, а в ряде случаев появление гигантских форм. При этом следует отметить, что изменения в тромбоцитарной картине крови наступали либо тотчас после пребывания в гипоксической камере, либо через 1 час 30 минут, а иногда только через 3 часа.

Таким образом, мы не смогли отметить каких-либо существенных отличий в характере изменений тромбоцитарной картины крови у крольчат разного возраста в условиях гипоксии.

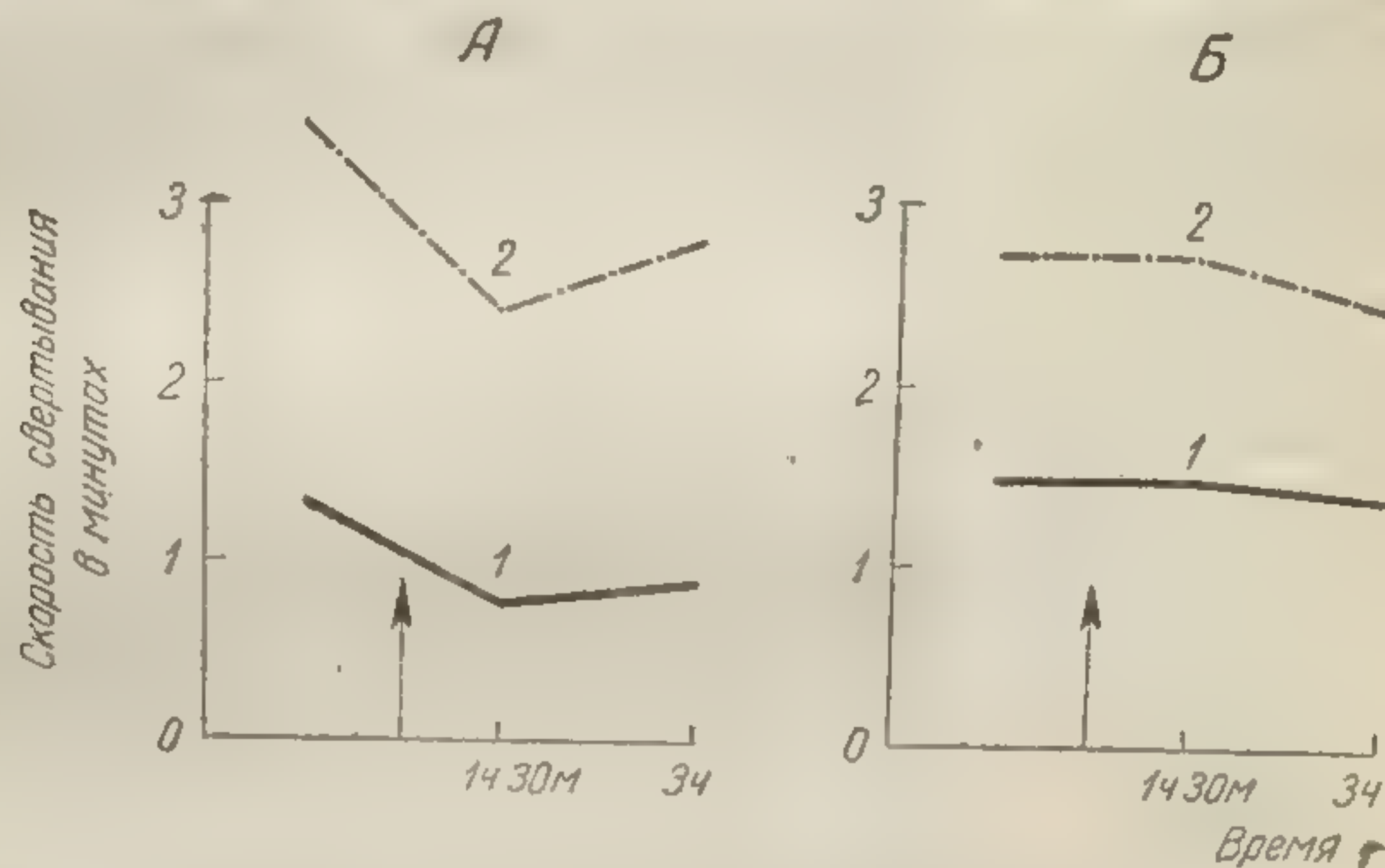


Рис. 31. Изменение скорости свертывания крови у крольчат до (А) и после (Б) 21 дня жизни после гипоксии. Начало свертывания (1), конец свертывания (2), стрелка показывает возникновение гипоксии

Помещение крольчат в возрасте от 5 до 30 дней в барокамеру на 1 час при высоте в 8 тыс. метров вызывало у всех без исключения значительное ускорение свертывания крови и в большинстве случаев увеличение числа кровяных пластинок. При этом

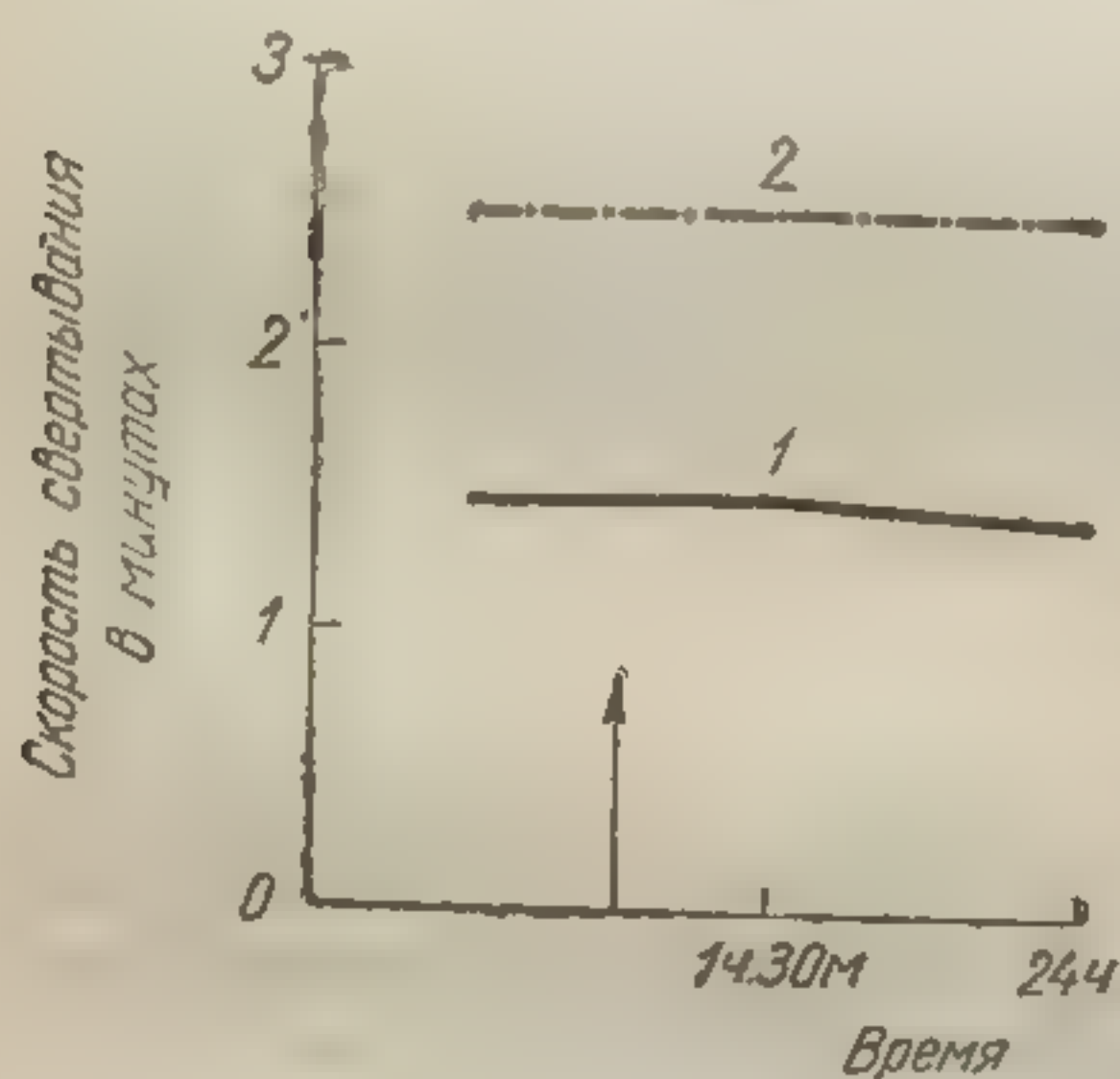


Рис. 32. Скорость свертывания крови у амнизированных крольчат после гипоксии. Обозначения те же, что на рис. 31

возрасте старше 21 дня в условиях гипоксической камеры и барокамеры указывает на то, что в гипоксической камере исключен фактор, под воздействием которого в барокамере наступает ускорение свертывания крови.

наступал сдвиг тромбоцитограммы в сторону крупных форм и появлялись гигантские кровяные пластинки размером более 4 μ (до 3%).

Полученные данные свидетельствуют о том, что пребывание в барокамере, в отличие от пребывания в гипоксической камере, вызывает у крольчат всех возрастов ускорение свертывания крови. Что же касается динамики изменений тромбоцитарной картины крови, то как после пребывания в гипоксической камере, так и после барокамеры она была примерно одинаковой.

Различная реакция системы свертывания крови крольчат в

По им
ского да
тается бо
ускорени
Таким
при нор
21 дня ж
снижает
развития
нения в
как у не
нахожде
тромбоц
Полу
позитчес
тативной
кролика
нервных
можно,
стемы
вается
гипоксии
Опи
новки
выступа
ниях, т
более з
Ита
цессов
Мы
о тормо
ной сис
тивани
повлия
перезка
инъекц
действи
Опы
можно
количе
Кан
с деато
венные
разом
Вее
что сп
нервно
нистам

По имеющимся в литературе данным, изменение барометрического давления, в частности в условиях барокамеры, сопровождается болевым раздражением. Очевидно, этим и объясняется ускорение свертывания крови после пребывания в барокамере.

Таким образом, после пребывания в условиях гипоксии при нормальном барометрическом давлении у крольчат до 21 дня жизни время свертывания крови ускоряется. Аминазин снимает этот эффект. У кроликов после 21 дня постнатального развития пребывание в условиях гипоксии не вызывает изменения времени свертывания крови. У крольчат всех возрастов как у нормальных, так и у аминизированных животных после нахождения в условиях гипоксии наблюдается отчетливый тромбоцитоз.

Полученные факты позволяют высказать мнение, что тромбопоэтическая регуляторная роль парасимпатического отдела вегетативной нервной системы сказывается с первых дней жизни кролика. К 21—22-у дню происходит определенная перестройка нервных регуляторных механизмов свертывания крови. Возможно, что между двумя отделами вегетативной нервной системы устанавливаются новые взаимоотношения, что сказывается на своеобразии реакции системы свертывания крови на гипоксию в разные возрастные периоды в раннем онтогенезе.

Описанные выше эксперименты показали, что в период остановки кровотечения оба отдела вегетативной нервной системы выступают не в антагонистических, а в синергических отношениях, так как их деятельность направлена на обеспечение наиболее эффективного протекания процесса свертывания крови.

Итак, роль вегетативной нервной системы в регуляции процессов свертывания крови несомненна.

Мы не смогли подтвердить мнение некоторых исследователей о тормозящей свертывание крови роли парасимпатической нервной системы. Инъекция ацетилхолина вызвала ускорение свертывания крови, тромбоцитоз и сдвиг в тромбоцитограмме. Не повлияла на скорость свертывания инъекция пилокарпина и перерезка блуждающих нервов. Ускорение свертывания при инъекции атропина, вероятно, объясняется его возбуждающим действием на центральную нервную систему.

Опыты в гипоксической камере и в барокамере создали возможность отдельного изучения скорости свертывания крови и количественного и качественного изменения тромбоцитов.

Как было показано, ускорение свертывания крови связано с деятельностью симпатической нервной системы, а количественные и качественные изменения тромбоцитов — главным образом с парасимпатической нервной системой.

Весь экспериментальный материал дает основание считать, что симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы при свертывании крови выступают не антагонистами, а синергистами.

Деятельность обеих систем направлена на обеспечение наиболее эффективного наступления остановки кровотечения. Этому способствуют ускорение свертывания крови и обильное появление в крови тромбоцитов. Подобная совместная деятельность обоих отделов вегетативной нервной системы биологически оправдана. Была бы непонятна тормозящая свертывание деятельность какого-либо отдела вегетативной нервной системы.

Возможно, что в дальнейшем, после надежной остановки кровотечения, в процессах профилактики внутрисосудистых тромбозов парасимпатическая нервная система играет определенную роль.



Важнейшими факторами в развитии анафилактического шока при вызове шока, данные о котором при изучении растворов Имексина, полученных с тем или иной системой дальнейшее получение коры головного мозга Измерения коры головного мозга при эксперименте де Барен (1924), Дюков, головного мозга коры кукурузы стрихнинизированного Опыты с эфирного раствора через трепанную оболочку коры бо-



ГЛАВА XIV

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Важная роль больших полушарий головного мозга в регуляции свертывания крови подтверждается данными, полученными в эксперименте при травмах головного мозга (Ю. Канифатова, Е. Н. Цверава, Т. Г. Шотадзе, И. Л. Кобахидзе), при анафилактическом или травматическом шоке (Т. К. Павленко, Г. М. Голублева), в клинике у больных эпилепсией и в опытах при вызове у животных эпилептиформных приступов (В. С. Хорошко, Ю. С. Ивановский). Некоторые экспериментальные данные были представлены Г. И. Цобкалло и Е. Ф. Зайцевой при изучении действия введенный кролику гипертонического раствора хлористого натрия.

Имеющаяся литература противоречива и спорна как по полученным результатам, так и по методам исследования. Вместе с тем она свидетельствует о возможной роли центральной нервной системы в регуляции свертывания крови. Излагаемые в дальнейшем эксперименты нами были предприняты с целью получения прямых доказательств наличия регулирующей роли коры головного мозга процессом свертывания крови.

Изменение скорости свертывания крови при раздражении коры головного мозга стрихнином. При постановке данной серии экспериментов мы исходили из известных опытов Дюссер де Барени и Клейнкнехт (J. Dusser de Barenne, F. Kleinknecht, 1924), Дюссер де Барени и Фультона (1937) с стрихнизацией коры головного мозга. Известно, что наложение на поверхность коры кусочка фильтровальной бумаги, смоченной раствором стрихнина, вызывает повышение возбудимости стрихнизированного участка.

Опыты ставились на кроликах, у которых после легкого эфирного наркоза производилась трепанация черепа и отпрепаровывались яремная вена, бедренная вена или сонная артерия. Через трепанационное отверстие разрезалась твердая мозговая оболочка, и таким образом обнажались участки лобного отдела коры больших полушарий.

В наших экспериментах через 1—2 часа после трепанации черепа, когда действие эфирного наркоза в значительной мере уже исчезало, мы определяли время свертывания и другие показатели крови.

Затем на лобную область коры накладывался кусочек фильтровальной бумаги, смоченной в 0,1-процентном растворе стрихнина или раствором иной концентрации. Через 2—5 минут бумага удалялась, и определялись время свертывания и другие показатели. После этого участок коры промывался физиологическим раствором.

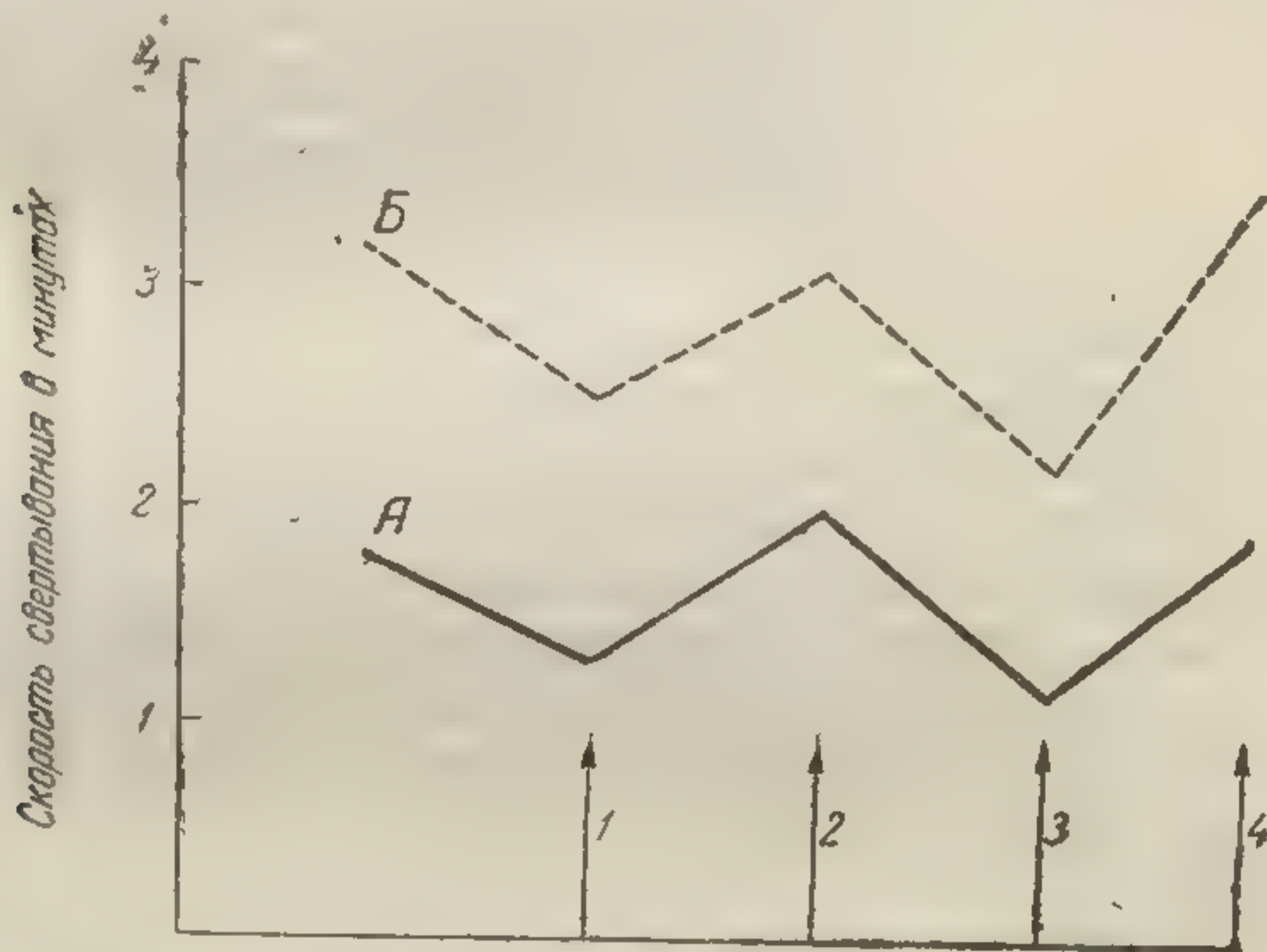


Рис. 33. Влияние стрихнизации коры головного мозга на скорость свертывания крови.

Начало свертывания (А), конец свертывания (В), через 2 минуты после стрихнизации (1), через 2 часа (2), через 2 минуты после стрихнизации (3), через 1 час 45 минут (4)

Последующие определения производились через разные промежутки времени до восстановления исходной величины. Всего было поставлено 24 опыта с многократным приложением стрихнина. Во всех опытах, за исключением 3, мы наблюдали заметное укорочение времени свертывания крови. Приведем сводную таблицу некоторых опытов (табл. 36).

Из описанных опытов следует, что прикладывание стрихнина к лобной доли, где у кролика локализуется также двигательная область, почти неизменно вызывает ускорение свертывания крови (рис. 33). Ускорение свертывания крови через некоторый промежуток времени (1—2 часа) вновь возвращается к исходному уровню. Повторное действие стрихнина вновь вызывает ускорение свертывания крови, что дополнительно убеждает нас в достоверности наблюдаемого явления.

Стрихнизация лобной области коры головного мозга кролика часто вызывала двигательную активность различных групп мышц — видимо, в зависимости от охвата возбуждением

Таблица 36

Изменение времени свертывания крови при стрихнизации коры
головного мозга

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
1951 г.				
23 февраля	12 час. 05 мин. 12 » 20 »	Исходная величина . . . К коре головного мозга приложена фильтровальная бумажка, смоченная раствором стрихнина 0,1%. Через 2—3 мин. взятие крови	2'05"—3'10" 1'05"—1'50"	В дальнейшем взамен указанного текста для краткости будем употреблять «после стрихнизации коры»
	14 » 00 »	Повторное определение	2'10"—3'15"	
	14 » 20 »	После стрихнизации коры	1'20"—1'50"	
	15 » 50 »	Повторное определение	2'00"—3'40"	
24 февраля	11 » 45 »	Исходная величина . . .	1'45"—3'10"	
	12 » 00 »	После стрихнизации коры	1'20"—2'30"	
	14 » 00 »	Повторное определение	2'00"—3'05"	
	14 » 15 »	После стрихнизации коры	1'10"—2'10"	
	16 » 00 »	Повторное определение	1'50"—3'25"	
27 февраля	11 » 45 »	Исходная величина . . .	1'30"—2'50"	
	12 » 00 »	После стрихнизации коры	0'50"—2'05"	
	14 » 30 »	Повторное определение	1'25"—2'55"	
5 марта	12 » 30 »	Исходная величина . . .	1'45"—3'00"	
	12 » 40 »	После стрихнизации коры	1'05"—2'25"	
	14 » 40 »	Повторное определение	1'30"—3'10"	
6 марта	11 » 18 »	Исходная величина . . .	1'15"—2'25"	
	11 » 30 »	После стрихнизации коры	0'55"—2'05"	
	15 » 30 »	Повторное определение	1'20"—2'35"	
21 марта	13 » 50 »	Исходная величина . . .	1'15"—2'25"	
	14 » 00 »	После стрихнизации коры	1'00"—1'55"	
	15 » 00 »	Повторное определение	1'20"—2'35"	

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
6 июля	18 час. 33 мин.	Исходная величина . . .	1'25"—2'45"	
	18 » 35 »	После стрихнизации ко- ры	0'57"—1'30"	
	20 » 10 »	Повторное определение	1'18"—2'15"	
10 июля	13 » 20 »	Исходная величина . . .	1'35"—3'00"	
	13 » 30 »	После стрихнизации ко- ры	0'35"—2'00"	
	17 » 25 »	Повторное определение	1'35"—2'45"	
	17 » 35 »	После стрихнизации ко- ры	0'35"—2'25"	
	20 » 15 »	Повторное определение	1'25"—2'45"	
	20 » 30 »	После стрихнизации ко- ры	0'50"—2'00"	
	21 » 35 »	Повторное определение	1'40"—2'25"	
19 ок- тября	12 » 40 »	Исходная величина . . .	1'23"—2'40"	
	12 » 45 »	После стрихнизации ко- ры	0'57"—2'13"	
	16 » 15 »	Повторное определение	1'22"—2'33"	

определенных клеточных групп раздражаемой области. С целью контроля были проведены дополнительные опыты.

В серии контрольных опытов взамен раствора стрихнина применялся физиологический раствор. Кусочек фильтровальной бумаги, смоченный физиологическим раствором, при соблюдении всех условий предыдущих опытов прикладывался к коре головного мозга. В этих условиях опыта свертывание не изменялось, не наблюдалось также сокращение мышц. Последующее прикладывание стрихнина вызывало ускорение свертывания. Приведем два протокола опытов (табл. 37).

Описанная серия экспериментов показывает специфичность действия стрихнина.

Во второй серии опытов стрихнин прикладывался к затылочной области коры. В этих экспериментах время свертывания крови не изменялось. Например, в опыте от 20 июня 1951 г. начало свертывания наступило через 1 минуту 35 секунд, а конец — через 2 минуты 30 секунд. При стрихнизации время свертывания было равно 1 минуте 25 секундам — 1 минуте 45 секундам в одном случае и 1 минуте 40 секундам — 2 минутам 20 секундам в другом случае. Очевидно, что время свертывания практически не изменялось.

Таблица 37

Влияние на свертывание крови прикладывания физиологического раствора к коре головного мозга

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
1951 г. 6 июля	12 час. 00 мин.	Исходная величина	1'20"—2'20"
	12 » 05 »	После наложения бумажки, смоченной в физиологическом растворе	1'17"—2'20"
	12 » 10 »	После стрихнизации коры	1'00"—2'10"
	14 » 20 »	Повторное определение . .	1'15"—2'30"
8 октября	12 » 45 »	Исходная величина	1'18"—2'25"
	13 » 00 »	После стрихнизации коры	0'40"—1'20"
	15 » 25 »	Повторное определение . .	1'10"—1'45"
	16 » 05 »	» » . .	1'10"—2'00"
	16 » 20 »	» » . .	1'10"—2'00"
	16 » 25 »	После физиологического раствора	1'12"—2'10"

Третья серия опытов проведена в условиях анестезии отдельных участков коры головного мозга новокаином. Новокаин как анестезирующее вещество широко применяется в эксперименте и в лечебной практике. Как было показано Н. Е. Введенским, действие кокаина носит парабитический, фазовый характер. Двухфазный характер действия новокаина на первные стволы отмечен А. А. Вишневым, возбуждающее действие новокаина на рецепторы впервые обнаружено А. К. Чуваевым (1948) и М. Р. Могендовичем (1949). Имеются данные о двухфазном характере действия новокаина на центральную нервную систему (П. М. Пащенко, 1952; Н. Бошев, Б. Полнарев, 1953; Н. Ф. Хохлов, 1954; В. А. Шустин, 1955).

В наших исследованиях мы решили пользоваться новокаином, как было выше отмечено, для анестезии отдельных участков коры больших полушарий. С этой целью мы накладывали кусочки фильтровальной бумаги, смоченной 2—5-процентным раствором новокаина, на участок коры, на который в последующем предполагалось нанести раствор стрихнина.

Предварительное изучение влияния новокаина, приложенного к коре головного мозга, на свертывание крови выявило своеобразное изменение скорости свертывания. В первые минуты после наложения новокаина на кору время свертывания крови резко укорачивается. Это укорочение времени свертывания, надо полагать, является следствием изменения возбудимости анестезируемого участка коры. Так как ускорение свертывания

крови обычно происходит при повышении возбудимости коры, то мы вправе допустить, что в первые минуты новокаина повышается возбудимость коры головного мозга. Спустя 20—25 минут свертывание крови резко замедляется, что, очевидно, связано с наступлением второй фазы, т. е. анестезии. Понижение возбудимости коры отражается на времени свертывания и обуславливает его удлинение. Полученные нами данные дают основание для утверждения о двухфазном характере действия новокаина на

Таблица 38

Влияние колебания возбудимости коры при ее анестезировании и последующей стрихнизации на свертывание крови

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
1951 г. 27 февраля	14 час. 30 мин.	Исходная величина	2'00"—3'15"
	15 » 05 »	После приложения к коре новокаина	1'05"—2'05"
	15 » 15 »	Повторное определение	1'10"—2'05"
	15 » 35 »	» »	2'40"—3'55"
	15 » 45 »	» »	2'35"—3'55"
	15 » 50 »	После стрихнизации коры	2'40"—3'50"
	17 » 30 »	Повторное определение	2'00"—3'25"
16 марта	11 » 30 »	Исходная величина	1'15"—2'05"
	11 » 45 »	После приложения к коре новокаина	0'40"—1'55"
	12 » 00 »	Повторное определение	0'40"—1'45"
	12 » 10 »	» »	0'40"—1'35"
	12 » 20 »	» »	1'55"—2'50"
	12 » 30 »	» »	2'55"—3'45"
	12 » 40 »	После стрихнизации коры	2'55"—3'45"
	15 » 00 »	Повторное определение	1'10"—2'05"
	15 » 10 »	После стрихнизации коры	0'45"—1'55"
21 марта	11 » 45 »	Исходная величина	1'10"—2'35"
	12 » 00 »	После приложения к коре новокаина	0'35"—1'40"
	12 » 15 »	Повторное определение	0'40"—2'10"
	12 » 20 »	» »	0'40"—2'25"
	12 » 25 »	» »	0'55"—2'15"
	12 » 30 »	» »	2'05"—3'45"
	12 » 55 »	После стрихнизации коры	2'10"—3'40"
	14 » 55 »	Повторное определение	1'10"—2'40"
	15 » 00 »	После стрихнизации коры	0'50"—1'55"
	16 » 00 »	Повторное определение	1'10"—2'40"

кору головного мозга и о двухфазном колебании времени свертывания крови при этом.

В последующих экспериментах после наступления второй, анестезирующей фазы на анестезированный участок коры накладывался кусочек фильтровальной бумаги, смоченный раствором стрихнина. В этих условиях стрихнизация коры на скорость свертывания крови не влияла (табл. 38).

Приведенные нами данные с несомненностью доказывают локальное действие стрихнина на кору. Возникающие изменения ее возбудимости сказываются на времени свертывания крови.

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОТОНА КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СКОРОСТЬ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Явление электротона со времен его открытия Дю-Буа-Реймоном в 1843 г. привлекает внимание исследователей. Довольно подробно изучен электротон нервных волокон, что же касается электротона коры головного мозга, то имеются лишь некоторые данные, полученные в связи с исследованием проблемы электро-наркоза.

Для изучения электротона коры головного мозга нами были предприняты специальные эксперименты на собаках.

У собаки под морфинно-эфирным наркозом производилась трепанация теменной кости над двигательной зоной коры головного мозга. Эфирный наркоз поддерживался только при трепанации, опыт же начинался спустя 2—3 часа, когда влияние эфира на возбудимость коры можно было считать в основном исключенным. Показателем колебаний возбудимости коры головного мозга служило измерение порогового вольтажа. Во всех опытах определялась возбудимость центра сгибателей задней конечности.

Для определения порогового вольтажа мы пользовались схемой Бургиньона; при этом применялись неполяризующиеся хлорированные серебряные электроды. Точечный серебряный электрод прикладывался к двигательной точке в непосредственной близости к поляризующему электроду. Индифферентный электрод укреплялся на шее собаки.

Для вызова электротона в начале работы употреблялись неполяризующиеся электроды из цинка, погруженного в раствор $ZnSO_4$. Поверхность соприкосновения электрода с тканями тела была обтянута животной мембраной и замшей. Один из электродов, большего размера, укреплялся на мышцах шеи, второй прикладывался к коре больших полушарий.

В начале эксперимента определялась нормальная возбудимость двигательной зоны мозговой коры. Поляризация коры производилась лишь после того, как устанавливался более или менее постоянный фон. Для установления электротонических колебаний возбудимости мозговой коры поляризующий

электрод, смоченный теплым физиологическим раствором, прикладывался к обнаженной коре головного мозга, и немедленно после включения постоянного тока производилось определение порога.

По аналогии с физиологическими явлениями, сопровождающимися электротоническим первичным волокном, можно было ожидать наличия анодического понижения и катодического повышения возбудимости коры головного мозга.

Однако первые эксперименты не оправдали наших ожиданий. Во всех опытах весьма четко выявилось анодическое понижение возбудимости, катодическое же повышение возбудимости не удалось обнаружить. Напротив, мы наблюдали постоянно в большом количестве опытов не катодическое повышение возбудимости, а понижение ее.

Во всех 25 произведенных опытах анод вызывал резкое понижение возбудимости коры, в некоторых из них порог понижался в 2—3 раза по сравнению с исходной величиной. Анодическое понижение возбудимости быстро исчезало по выключении постоянного тока, и через 1—2 минуты нормальная возбудимость мозга обычно восстанавливалась.

Весьма сходная картина наблюдалась при приложении к коре катода постоянного тока. Включение постоянного тока вызывало повышение порога раздражения двигательной зоны мозговой коры. Во всех экспериментах при разных силах поляризующего тока (от 0,5 до 10 *mA*) мы наблюдали резкое повышение порога, т. е. понижение возбудимости.

В ходе экспериментов наше внимание привлекло то обстоятельство, что приложение электрода к коре головного мозга и оказываемое им давление способны вызвать изменение возбудимости в сторону ее понижения. Это наблюдение послужило основанием для предположения, что давление электрода может повлиять на электротонические колебания возбудимости мозговой коры. Эти соображения побудили нас внести изменения в применявшуюся нами методику и использовать другие электроды.

Чтобы исключить возможность давления на кору, к замшевой оболочке электрода была присоединена толстая нить небольшой длины, которая оканчивалась небольшим круглым лоскутом из бумажной материи.

После трепанации черепа и вскрытия твердой мозговой оболочки лоскут материи смачивался вытекающей спинномозговой жидкостью и прикладывался к коре головного мозга. Этот электрод не оказывал почти никакого давления на кору мозговых полушарий и предохранял мозговую ткань от высыхания.

Наше предположение, что применяемые нами электроды, оказывая давление на мозговую ткань, могут исказить результат опытов, оправдывалось.

Во всех
зовали то
различные
тогда и ано
повышение
ротон, а
понижение
одного из

У собаки
оболочка. У

Врем

13 час. 0
13 » 2
13 » 3

13 »
13 »
13 »

13 »
13 »
14 »

14 »
14 »
14 »
14 »

14 »
14 »

Во всех последующих экспериментах, в которых мы использовали только что описанные электроды, мы выявили четкое различие во влиянии на возбудимость моторной зоны коры катода и анода постоянного тока: под влиянием катода наступало повышение возбудимости, т. е. наблюдался типичный катэлектротон, а под влиянием анода наступало анэлектротоническое понижение возбудимости. Это видно из приводимого протокола одного из опытов (табл. 39).

Таблица 39

Протокол № 21

У собаки произведена трепанация черепа. Вскрыта твердая мозговая оболочка. Установлена двигательная точка сгибателей задней конечности. Трепанация окончена в 11 часов

Время	Реобаза в в	Поляризация коры
13 час. 04 мин.	39	В 13 час. 32 мин. 50 сек. начало поляризации коры. На кору головного мозга действует катод постоянного тока. Сила тока 2mA. Поляризующий постоянный ток выключается по окончании определения возбудимости
13 » 20 »	39	
13 » 32 »	39	
13 » 33 »	28	В 13 час. 37 мин. 30 сек. начало поляризации коры. На кору головного мозга действует анод постоянного тока. Сила тока 2mA
13 » 35 »	36	
13 » 37 »	36	
13 » 38 »	46	В 14 час. 01 мин. начало поляризации коры. На кору головного мозга действует катод постоянного тока. Сила тока 2mA
13 » 40 »	40	
14 » 00 »	36	
14 » 02 »	26	В 14 час. 09 мин. начало поляризации коры. На кору головного мозга действует анод постоянного тока. Сила тока 2mA
14 » 03 »	32	
14 » 04 »	34	
14 » 06 »	38	
14 » 10 »	67	
14 » 12 »	36	

Подобные электротонические колебания возбудимости коры головного мозга мы наблюдали во всех экспериментах, проведенных нами с электродом, оканчивающимся лоскутом из материи.

В наших опытах мы не обнаружили явления, отмеченного В. Чаговцем, Ф. П. Петровым и некоторыми другими авторами, установившими, что в спинном мозгу лягушки на полюсах постоянного тока наблюдаются колебания возбудимости, противоположные тем, которые происходят в нервном волокне, т. е. повышение возбудимости на аноде и понижение ее на катоде. Наши опыты показали, что в коре полушарий мозга электротонические сдвиги возбудимости идентичны по своим проявлениям электротоническим изменениям, происходящим в нервных волокнах.

Описанная выше методика нами была применена в опытах с кроликами для исследования влияния поляризации коры головного мозга на свертывание крови.

В 18 опытах с многократным применением поляризации мы всегда наблюдали ускорение свертывания крови при катэлектротоническом изменении возбудимости, т. е. при повышении возбудимости коры. Что же касается влияния апэлектротонического изменения возбудимости, то эффект в этом случае оказался непостоянным: в 13 опытах мы наблюдали замедление, в 4 время свертывания не изменялось, а в одном опыте наблюдалось даже ускорение свертывания. Приведем сводку некоторых протоколов опытов (табл. 40).

В последнем протоколе мы привели случай, когда с целью проверки мы определяли время свертывания крови после прикладывания к коре головного мозга электрода. Как видно из протокола, само прикладывание электрода к коре на время свертывания крови не влияет:

Колебания возбудимости коры головного мозга, вызванные поляризующим постоянным током, подобно фазовому действию новокаина, вызывают ускорение или замедление свертывания крови (рис. 34).

Проведенная серия опытов убеждает нас в наличии влияния функционального состояния коры на свертывание крови.

Изменение скорости свертывания крови при раздражении коры головного мозга индукционным током. В нескольких экспериментах мы проводили кратковременное раздражение коры головного мозга индукционным током. Электроды применялись платиновые или серебряные. После нанесения раздражения производилось определение времени свертывания крови. Результаты опытов приведены в табл. 41.

Приведенные протоколы показывают наличие ускорения свертывания крови при кратковременном 10—20-секундном раздражении коры головного мозга индукционным током.

Таблица 40

Изменение скорости свертывания крови при электротонических
изменениях возбудимости коры головного мозга

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
1952 г.			
27 июня	14 час. 55 мин.	Исходная величина	1'00"—2'55"
	15 » 05 »	После поляризации коры головного мозга катодом постоянного тока	0'45"—1'50"
	16 » 05 »	Повторное определение . . .	1'25"—2'55"
6 июля	13 » 00 »	Исходная величина	1'40"—3'00"
	13 » 10 »	После поляризации коры головного мозга катодом постоянного тока	1'00"—2'20"
	14 » 40 »	Повторное определение . . .	1'30"—2'40"
	15 » 15 »	» » . . .	1'55"—3'15"
	15 » 23 »	После поляризации коры головного мозга катодом постоянного тока	0'35"—1'30"
	15 » 37 »	Повторное определение . . .	1'12"—2'40"
	18 » 00 »	» » . . .	2'00"—3'00"
	18 » 55 »	Исходная величина	1'20"—2'15"
	19 » 05 »	После поляризации коры головного мозга анодом постоянного тока	2'00"—2'50"
	20 » 15 »	Повторное определение . . .	1'40"—2'40"
12 ноября	14 » 15 »	Исходная величина	1'25"—2'40"
	14 » 30 »	После поляризации коры головного мозга катодом постоянного тока	0'52"—2'00"
	16 » 30 »	Повторное определение . . .	1'28"—2'45"
	16 » 40 »	После поляризации коры головного мозга анодом постоянного тока	1'42"—3'10"
	17 » 40 »	Повторное определение . . .	1'15"—2'50"
	18 » 00 »	» » . . .	1'18"—2'20"
21 ноября	11 » 45 »	Исходная величина	1'15"—2'20"
	12 » 30 »	Повторное определение . . .	1'15"—2'25"
	12 » 50 »	После поляризации коры головного мозга катодом постоянного тока	0'45"—2'10"
	12 » 53 »	Повторное определение . . .	0'50"—2'05"
	13 » 50 »	» » . . .	1'10"—2'30"

Продолжение

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
7 декабря	16 час. 00 мин.	Повторное определение . . .	1'20"—2'30"
	16 » 20 »	После поляризации коры головного мозга анодом постоянного тока	1'30"—2'50"
	16 » 30 »	Повторное определение . . .	1'33"—2'50"
	17 » 20 »	» » . . .	1'15"—2'10"
	12 » 30 »	Исходная величина	1'20"—2'55"
	12 » 50 »	После поляризации коры головного мозга анодом постоянного тока	1'45"—3'10"
	14 » 00 »	Повторное определение . . .	1'27"—2'20"
	15 » 00 »	» » . . .	1'14"—2'40"
	17 » 00 »	После поляризации коры головного мозга катодом постоянного тока	0'45"—2'12"
	13 » 45 »	Исходная величина	1'15"—2'40"
29 декабря	14 » 00 »	После поляризации коры головного мозга катодом постоянного тока	0'45"—2'25"
	15 » 00 »	Повторное определение . . .	1'15"—2'15"
	16 » 00 »	» » . . .	1'15"—2'35"
	16 » 15 »	После поляризации коры головного мозга анодом постоянного тока	1'50"—4'35"
	16 » 45 »	Повторное определение . . .	1'20"—2'15"
	13 » 45 »	Исходная величина	1'18"—2'40"
	13 » 50 »	К коре головного мозга приложен электрод . . .	1'17"—2'40"
26 декабря	14 » 05 »	После поляризации коры головного мозга катодом постоянного тока	0'41"—2'17"
	15 » 15 »	Повторное определение . . .	1'15"—2'30"
	16 » 15 »	» » . . .	1'17"—2'35"

Обычно через
вания возвра
Примени
крови двух
клатывались
В опыте от
рости сверт
кундам (нача
лового моз

Скорость свертывания в минутах

Рис.
влиян

которых дей
тилось и со
вторном опр
ставило 1 ми
два часа воз
1952 г. К' к
ная скорост
кундам — 2
действия в
которое ст
дам. Через
и стало ра
кундам.

Обычно через 20—25 минут после раздражения время свертывания возвращалось к исходному состоянию.

Применение эфира и спирта также оказало на свертывание крови двухфазное действие. В этих опытах спирт и эфир прикладывались к коре головного мозга в течение 5—10 минут. В опыте от 13 июля 1952 г. после определения исходной скорости свертывания крови, которая была равна 1 минуте 20 секундам (начало), 2 минутам 15 секундам (конец), на кору головного мозга был наложен эфир. Через пять минут, в течение

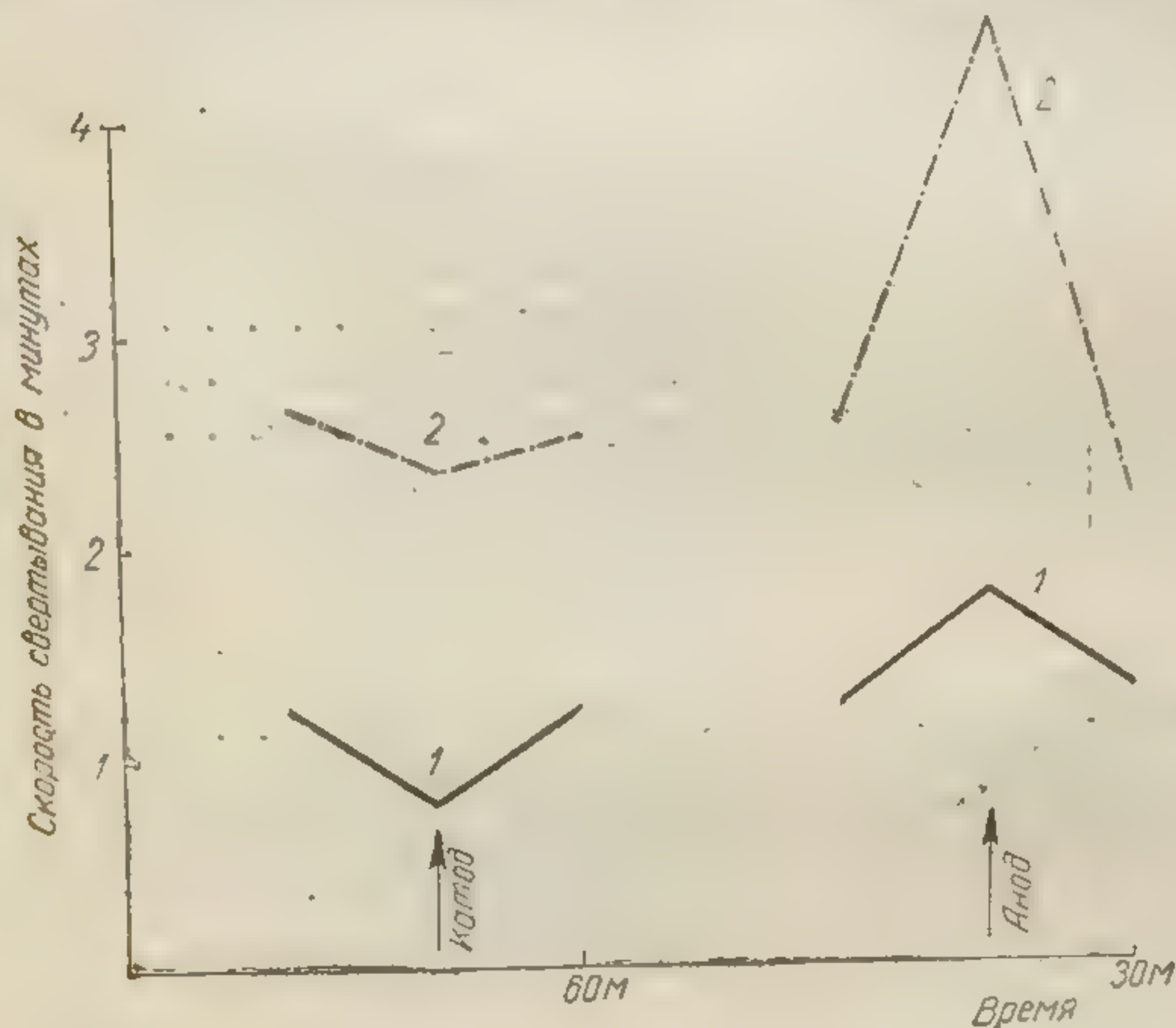


Рис. 34. Изменение скорости свертывания крови под влиянием электротонического воздействия на кору головного мозга.

Начало свертывания (1), конец свертывания (2)

которых действовал эфир, время свертывания заметно укоротилось и составило 55 секунд — 2 минуты 5 секунд. При повторном определении, произведенном через час, оно уже составило 1 минуту 30 секунд — 2 минуты 30 секунд и лишь через два часа возвратилось к исходной величине. В опыте от 16 июля 1952 г. к коре головного мозга был приложен спирт. Исходная скорость свертывания крови была равна 1 минуте 15 секундам — 2 минутам 30 секундам. Спирт в первую фазу своего действия вызвал резкое укорочение времени свертывания, которое стало равным 25 секундам — 2 минутам 4 секундам. Через 40 минут время свертывания крови удлинилось и стало равным 1 минуте 30 секундам — 2 минутам 40 секундам.

Таблица 41

Изменение скорости свертывания крови при раздражении коры
головного мозга индукционным током

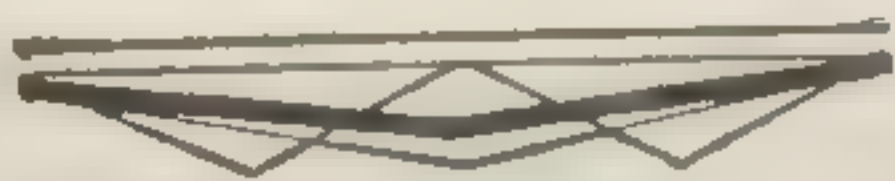
Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
1951 г. 11 апреля	14 час. 05 мин.	Исходная величина	1'05"—2'35"
	14 » 15 »	После раздражения коры головного мозга индук- ционным током	0'52"—2'10"
	14 » 50 »	Повторное определение . . .	1'25"—2'40"
	15 » 00 »	После раздражения коры головного мозга индук- ционным током	0'35"—1'50"
	15 » 05 »	Повторное определение . . .	0'28"—1'55"
	16 » 15 »	Повторное определение . . .	0'55"—2'55"
	16 » 35 »	После раздражения коры головного мозга индук- ционным током	0'35"—2'05"
	16 » 55 »	Повторное определение . . .	1'00"—2'55"
	20 июня	Исходная величина	1'35"—2'20"
	14 » 08 »	После раздражения коры головного мозга индук- ционным током	1'25"—1'45"
	14 » 14 »	Повторное определение . . .	1'05"—1'55"
	14 » 20 »	» » . . .	1'10"—2'00"
	15 » 13 »	» » . . .	1'40"—2'15"
	28 ноября	Исходная величина	1'20"—2'15"
	14 » 55 »	После раздражения коры головного мозга индук- ционным током	0'50"—2'05"
	15 » 00 »	Повторное определение . . .	0'45"—2'05"
	16 » 00 »	» » . . .	1'25"—2'25"

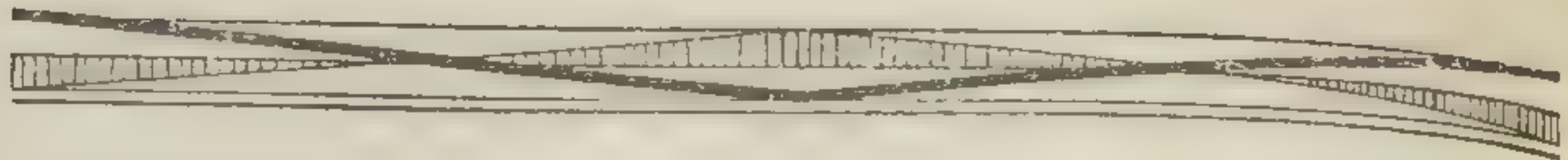
Таким образом, изменение функционального состояния корковых клеток отражается на свертывании крови: при их возбуждении свертывание крови ускоряется, а при торможении — замедляется. Это следует из представленного нами экспериментального материала со стрихнизацией коры головного мозга, с ее поляризацией постоянным током, анестезированием новокаином и т. д.

Ускорение свертывания крови при каталектротоническом повышении возбудимости и замедление при аналектротоническом понижении возбудимости корковых клеток, равно как

и при двухфазном колебании возбудимости при новокаиновой
зации коры, свидетельствуют о лабильности этого защитного
процесса.

То обстоятельство, что колебание возбудимости лобной
области коры головного мозга кролика, где локализуется п
корковый копец его двигательного анализатора, отражается
на скорости свертывания крови, подтверждает наше предпо
ложение об установлении в процессе филогенетического развития
тесной связи между регуляторными механизмами свертывания
крови и двигательного акта.





ГЛАВА XV

УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ

Роль и значение центральной нервной системы и ее высшего отдела — коры головного мозга — в регуляции свертывания крови до последних лет не были выявлены и изучены. Между тем трудами И. П. Павлова показано, что наиболее совершенное, тонкое и точное приспособление организма к условиям окружающей среды происходит при помощи коры головного мозга.

Поэтому нам казалось трудно допустимым, чтобы такое биологически важное защитное свойство крови, как способность ее к свертыванию, не находилось бы под регулирующим влиянием коры головного мозга.

Некоторым основанием служили данные Чубальского (1924), наблюдавшего изменение времени свертывания крови при мнимом кормлении, А. Е. Бялокоз (1941), наблюдавшей изменение времени свертывания крови при даче условного раздражителя, вызывающего анафилактический шок. Но в этих опытах изменение свертывания крови могло быть следствием анафилактического шока, а не условного раздражителя.

Прямым и наиболее убедительным доказательством влияния коры головного мозга на свертывание крови было бы образование условного рефлекса на скорость свертывания крови. С этой целью нами впервые в 1951 г. были предприняты экспериментальные исследования на кроликах.

Образование условного рефлекса. В серии экспериментов, предпринятых с целью образовать условный рефлекс на свертывание крови, в качестве безусловного раздражителя было избрано болевое раздражение. Ускорение свертывания крови под влиянием длительного болевого раздражения наблюдали многие исследователи, причем при чрезмерной силе раздражения длительность его достигала 5—15 минут. При такой силе и длительности раздражения у животных наступало мочеиспускание, дефекация, дрожь, общее беспокойство, одышка и т. п.

Как было уже сказано, нам казалось, что подобную продолжительность и силу раздражения едва ли можно считать физио-

логичными, и бо-
менном болевом
Нами было вы-
вания крови, и
раздражения, по-
послужило осно-
лексе на основе
На исключите-
дражения неодн-
зывают В. Н. Ч-
торые наблюдали
связи при одно-
болевым раздра-
Учитывая, что
крови укорачива-
бегали повторпо-
из той же вены,
В качестве
гудок или метр-
нялся звуковой
тание звуковог-
Приведем дв-
Как следует
нами изолирова-
метровом-180 н-
Укол или элек-
вызывает резко-
рого сокращает
через 15 минут
свертывания о-
При сочетании
(10—20 сек.)
укорочение на-
тальных опы-
предшествует
один только
ный — вызыва-
рольное взят-
вания крови,
35). Повторно
наличие изме-
только одно-
или стука ме-
связь, образ-
Подобные
эксперимент-
свертывания
1958), Я. М.

логичными, и поэтому мы решили остановиться на кратковременном болевом раздражении длительностью 10—20 секунд.

Нами было выше показано, что изменения времени свертывания крови, наблюдаемые при кратковременном болевом раздражении, носят безусловнорефлекторный характер. Это послужило основанием для попытки выработать условный рефлекс на основе болевого раздражения.

На исключительное значение для организма болевого раздражения неоднократно указывал И. П. Павлов. На это указывают В. Н. Черпиговский и А. Я. Ярошевский (1952), которые наблюдали установление довольно прочной временной связи при одном сочетании индифферентного раздражителя с болевым раздражением.

Учитывая, что при болевом раздражении время свертывания крови укорачивается, мы после первого укола ушной вены избегали повторного укола и в течение эксперимента кровь брали из той же вены, снимая с нее ватой образовавшийся тромб.

В качестве условного раздражителя нами использовался гудок или метроном. Для контроля предварительно применялся звуковой раздражитель, после чего производилось сочетание звукового раздражителя с болевым раздражителем.

Приведем два протокола опытов (табл. 42).

Как следует из приведенных протоколов, непробованный нами изолированно индифферентный раздражитель гудок или метроном-180 не вызывает изменения времени свертывания. Укол или электрическое раздражение кожи спины кролика вызывает резкое ускорение свертывания крови, время которого сокращается на 60—75%. При контрольном определении через 15 минут после нанесения болевого раздражения время свертывания оказалось равным первоначальной величине. При сочетании звукового раздражителя и кратковременного (10—20 сек.) электрического раздражения наступает резкое укорочение начала и конца свертывания. В этих и во всех остальных опытах индифферентный раздражитель несколько предшествует безусловному. После трех-четырех сочетаний один только звуковой раздражитель — ранее индифферентный — вызывает ускорение времени свертывания крови. Контрольное взятие крови через 15 минут показало время свертывания крови, равное первоначальной исходной величине (рис. 35). Повторное применение звукового раздражителя подтвердило наличие изменения времени свертывания крови под влиянием только одного, ранее индифферентного раздражителя-гудка или стука метронома. Следовательно, установилась временная связь, образовался условный рефлекс.

Подобные результаты мы наблюдали во многих десятках экспериментов. В дальнейшем условнорефлекторные изменения свертывания крови у собак наблюдали К. Г. Карагезян (1954, 1958), Я. Мысловичек, Я. Седлачек (1956). Установленный

Образование условного рефлекса

Таблица 4.

Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
--------------------	----------------------------	----------------------------	------------

Протокол опыта от 19 февраля 1952 г.

15 час. 15 мин.	Исходная величина . . .	1'05"—2'30"	Кролик № 12 Кровь берется из ушной вены через 25—30 сек. после раздражения
15 » 30 »	» » . . .	1'05"—2'30"	
15 » 45 »	Гудок. Взятие крови . .	1'03"—2'15"	
16 » 00 »	» » » . . .	1'10"—2'15"	
16 » 15 »	Укол. Взятие крови . .	0'40"—2'00"	
16 » 30 »	Взятие крови	1'10"—2'00"	
16 » 45 »	Гудок + укол. Взятие крови	0'40"—2'00"	
17 » 00 »	То же	0'41"—2'00"	
17 » 15 »	» »	0'45"—2'00"	
17 » 30 »	Взятие крови	1'05"—2'20"	
17 » 45 »	Гудок + укол. Взятие крови	0'45"—2'05"	
18 » 00 »	То же	0'40"—1'55"	
18 » 15 »	Гудок. Взятие крови . .	0'35"—1'47"	
18 » 45 »	» » »	0'45"—2'05"	
19 » 00 »	Взятие крови	1'10"—2'20"	

Протокол опыта от 10 мая 1952 г.

11 час. 15 мин.	Исходная величина . . .	1'20"—2'45"	Кролик № 30 М — обозначен метроном 1. Метроном — 20 сек. 2. Раздражение электрическим током длится 10 сек. Расстояние между катушками 5 см Частота: 1 раздражение в 1 сек.
11 » 30 »	М-180	1'18"—2'45"	
11 » 45 »	» »	1'20"—2'20"	
12 » 00 »	М-180 + раздражение индукционным током	0'30"—1'15"	
12 » 15 »	То же	0'32"—2'10"	
12 » 30 »	» »	— —	
12 » 45 »	М-180 + раздражение индукционным током	0'35"—1'05"	
13 » 00 »	М-180	0'50"—1'20"	
13 » 15 »	» »	0'40"—1'15"	
13 » 30 »	М-180 + раздражение индукционным током	0'45"—1'50"	
13 » 45 »	То же	0'45"—1'40"	
14 » 00 »	М-180	0'40"—1'38"	
14 » 15 »	Взятие крови	1'20"—2'50"	
14 » 30 »	М-180	0'40"—1'15"	
14 » 45 »	» »	0'40"—1'50"	
15 » 00 »	» »	0'33"—1'30"	
15 » 30 »	Взятие крови	1'00"—2'15"	

наша задача услож-
требоват дальней-
ние коры гомоген-
не только состо-
ния. Поэтому
было изучение
Условное. Изуч-
можение. Изуч-
твенного тормоз-
начато с вырабе-
ференцировочной
дифференциров-
разной высоты
гудок № 1, М
метронома разн-
Приведенные
иллюстрируют д-
дражителей. Р
протоколов.
В протоколе
индифферентны
метроном-180,
экспериментах
ная скорости
После четырех
с болевым разд-
условный рефл-
Теперь уже сту-
180 вызывает р-
тивания крови
жителем намп-
ном-60. Как
опыта, вскоре
четкая диффер-
метронома-180
рочение време-
а стук метро-
изменение ис-
мени свертыва-
Подобные
одном случае
Как видно
рование проп-
трудней удае-
со звуком ме-
Подобная
жется, могу-
свертывания
16 А. А. Маркос

нами факт условнорефлекторного изменения свертывания крови требовал дальнейшего изучения. Надо было полагать, что влияние коры головного мозга на свертывание крови определяется не только состоянием возбуждения, но и активного торможения. Поэтому первой нашей задачей было изучение явлений торможения.

Условное, или внутреннее, торможение. Изучение случаев внутреннего торможения нами было начато с выработки у кролика дифференцировочного торможения. Для дифференцировки применялись гудки разной высоты, обозначенные как гудок № 1, № 2 и т. д., или стук метронома разной частоты (табл. 43.)

Приведенные протоколы четко иллюстрируют дифференцировку раздражителей. Рассмотрим один из протоколов.

В протоколе опыта от 16 мая 1952 г. индифферентный раздражитель — метроном-180, как и в предыдущих экспериментах, не вызывал изменения скорости свертывания крови. После четырехкратного сочетания с болевым раздражением образовался условный рефлекс на метроном-180. Теперь уже стук только метронома-180 вызывает резкое ускорение свертывания крови. Тормозным раздражителем нами был избран метроном-60. Как видно из протокола опыта, вскоре образовалась весьма четкая дифференцировка, когда стук метронома-180 вызывал резкое укорочение времени свертывания крови, а стук метронома-60 не влиял на изменение исходного уровня времени свертывания крови (рис. 36).

Подобные результаты мы наблюдали в 14 опытах; только в одном случае нам не удалось получить четкой дифференцировки.

Как видно из рассматриваемых протоколов, дифференцирование происходит довольно быстро, причем сравнительно трудней удается дифференцировать звук гудка по сравнению со звуком метронома.

Подобная быстрота и четкость дифференцирования, нам кажется, могут быть объяснены жизненно важным значением свертывания крови.

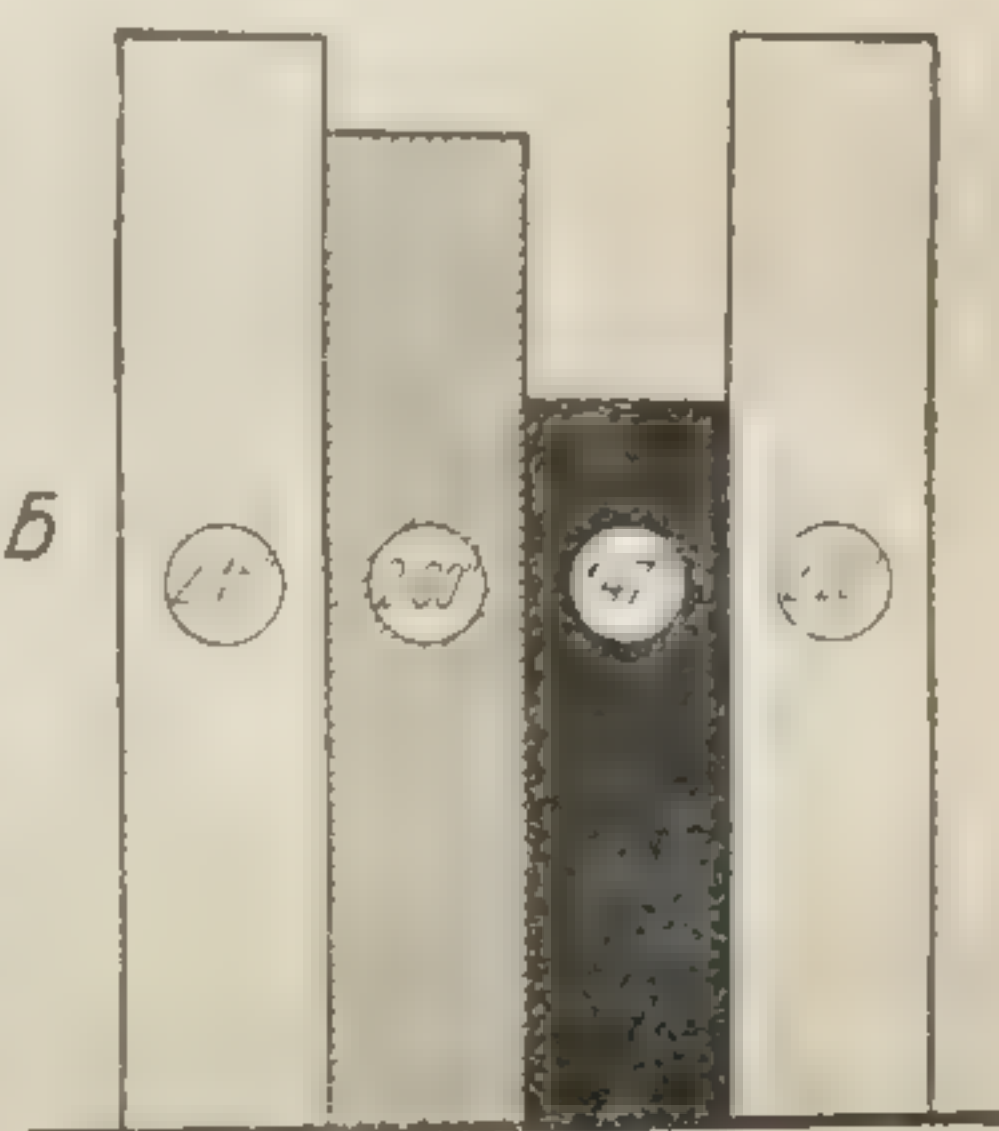
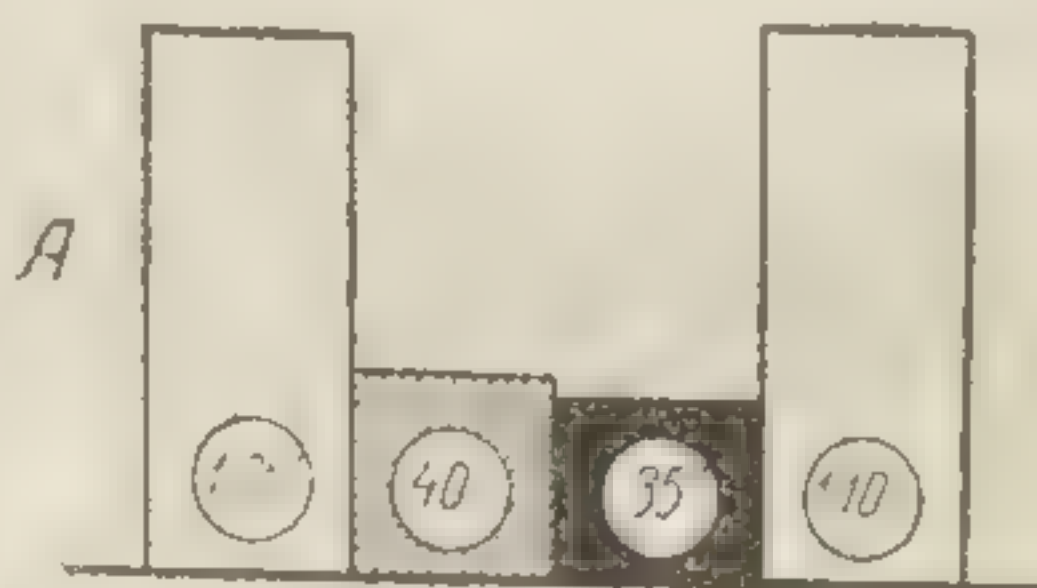


Рис. 35. Условнорефлекторное изменение свертывания крови.

Начало свертывания (А), конец свертывания (Б), цифры показывают время (в минутах и секундах), необходимое для возникновения свертывания, светлые столбики — процесс свертывания без какого-либо воздействия, заштрихованные столбики — процесс свертывания после болевого воздействия, зачерченные столбики — процесс свертывания после условнорефлекторного раздражения

Выработка дифференцировочного торможения

Таблица 43

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
Протокол опыта от 27 февраля 1952 г.			Кролик 18
17 час. 30 мин.	Исходная величина . . .	1'15"—2'45"	
17 » 45 »	Гудок № 2	1'00"—2'25"	
18 » 00 »	Взятие крови	1'05"—2'10"	
18 » 10 »	Гудок № 2 + укол . . .	0'40"—1'40"	
18 » 20 »	» » » »	— —	Кровь не брыз- лась
18 » 30 »	» » » »	0'40"—1'50"	
18 » 50 »	» » » »	0'50"—2'20"	
19 » 10 »	Гудок № 2	0'45"—1'50"	
19 » 20 »	Гудок № 1	0'40"—1'30"	
19 » 30 »	Гудок № 2 + укол . . .	0'47"—2'30"	
19 » 40 »	Гудок № 1	0'43"—2'25"	
19 » 50 »	Гудок № 2 + укол . . .	0'40"—1'45"	
20 » 00 »	Гудок № 1	1'15"—2'10"	
20 » 10 »	Гудок № 2 + укол . . .	0'30"—2'20"	
20 » 20 »	Гудок № 1	0'50"—1'40"	
20 » 30 »	Гудок № 2 + укол . . .	0'40"—1'30"	
20 » 40 »	Гудок № 1	0'55"—1'45"	
20 » 50 »	Гудок № 2	0'40"—1'30"	
21 » 00 »	Гудок № 1	1'12"—2'00"	
Протокол опыта от 29 февраля 1952 г.			Кролик 19
12 час. 30 мин.	Исходная величина . . .	1'00"—2'25"	Электрическое
12 » 40 »	Взятие крови	1'07"—2'00"	раздражение
12 » 50 »	Гудок № 2	1'07"—2'07"	длится 10 сек.
13 » 10 »	Гудок № 1	1'02"—2'05"	Расстояние
13 » 30 »	Гудок № 2 + электриче- ское раздражение . . .	0'45"—2'10"	между катуш- ками 5 см.
13 » 40 »	То же	0'45"—1'55"	Частота раз- дражения:
13 » 50 »	» »	0'47"—1'45"	1 раздражение
14 » 00 »	» »	0'45"—1'40"	в 1 сек.
14 » 00 »	Гудок № 2	0'35"—1'35"	
14 » 40 »	» »	0'42"—1'55"	
14 » 40 »	Гудок № 1	0'35"—1'53"	
15 » 00 »	Гудок № 2 + электриче- ское раздражение . . .	0'45"—1'53"	
15 » 10 »	Гудок № 1	0'35"—2'15"	
15 » 40 »	Гудок № 2 + электриче- ское раздражение . . .	0'50"—1'40"	

Продолжение

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
15 час. 50 мин.	Гудок № 1	0'35"—2'15"	
16 » 00 »	Гудок № 2 + электрическое раздражение . .	0'40"—1'30"	
16 » 10 »	Гудок № 1	0'30"—1'30"	
16 » 20 »	Гудок № 2 + электрическое раздражение . .	0'45"—2'20"	
16 » 30 »	Гудок № 1	1'10"—2'10"	
16 » 40 »	Гудок № 2	0'45"—2'25"	
16 » 50 »	Гудок № 1	1'07"—2'30"	
17 » 00 »	Гудок № 2	1'37"—1'25"	
17 » 20 »	» »	0'37"—2'30"	
17 » 20 »	Гудок № 1	1'00"—2'00"	
17 » 40 »	Взятие крови	0'55"—2'30"	

Протокол опыта от 16 мая 1952 г.

Кролик 34

10 час. 45 мин.	Исходная величина	1'15"—2'15"	Условия раздражения те же, что и в предыдущем опыте
11 » 00 »	М-180	1'20"—2'35"	
11 » 15 »	М-180 + электрическое раздражение	0'50"—2'05"	
11 » 30 »	То же	—	
11 » 45 »	» »	0'30"—2'10"	
12 » 00 »	» »	0'40"—2'30"	
12 » 15 »	М-180	0'30"—1'45"	
12 » 30 »	Взятие крови	1'05"—2'00"	
12 » 45 »	М-60	0'50"—2'00"	
13 » 00 »	М-180 + электрическое раздражение	0'40"—2'10"	Кровь для исследования не бралась
13 » 15 »	М-60	1'05"—2'05"	
13 » 30 »	М-180 + электрическое раздражение	0'35"—1'45"	
13 » 45 »	М-60	1'15"—2'15"	
14 » 00 »	М-180	0'45"—1'45"	
14 » 15 »	Взятие крови	1'15"—2'05"	
14 » 30 »	М-60	1'12"—2'20"	
14 » 45 »	М-180 + электрическое раздражение	0'35"—1'50"	
15 » 00 »	М-60	1'15"—2'20"	
15 » 15 »	М-180	0'40"—2'05"	
15 » 30 »	Взятие крови	1'18"—2'10"	

Следующая серия опытов была посвящена изучению другого случая внутреннего торможения, близко примыкающего к дифференцировочному торможению условного тормоза.

Суть этого случая торможения заключается в том, что к положительному условному раздражителю прибавляется новый агент и эта комбинация воспроизводится без подкрепления. «Тогда эта комбинация постепенно делается недействительной, т.е. наш условный раздражитель в соединении с новым агентом

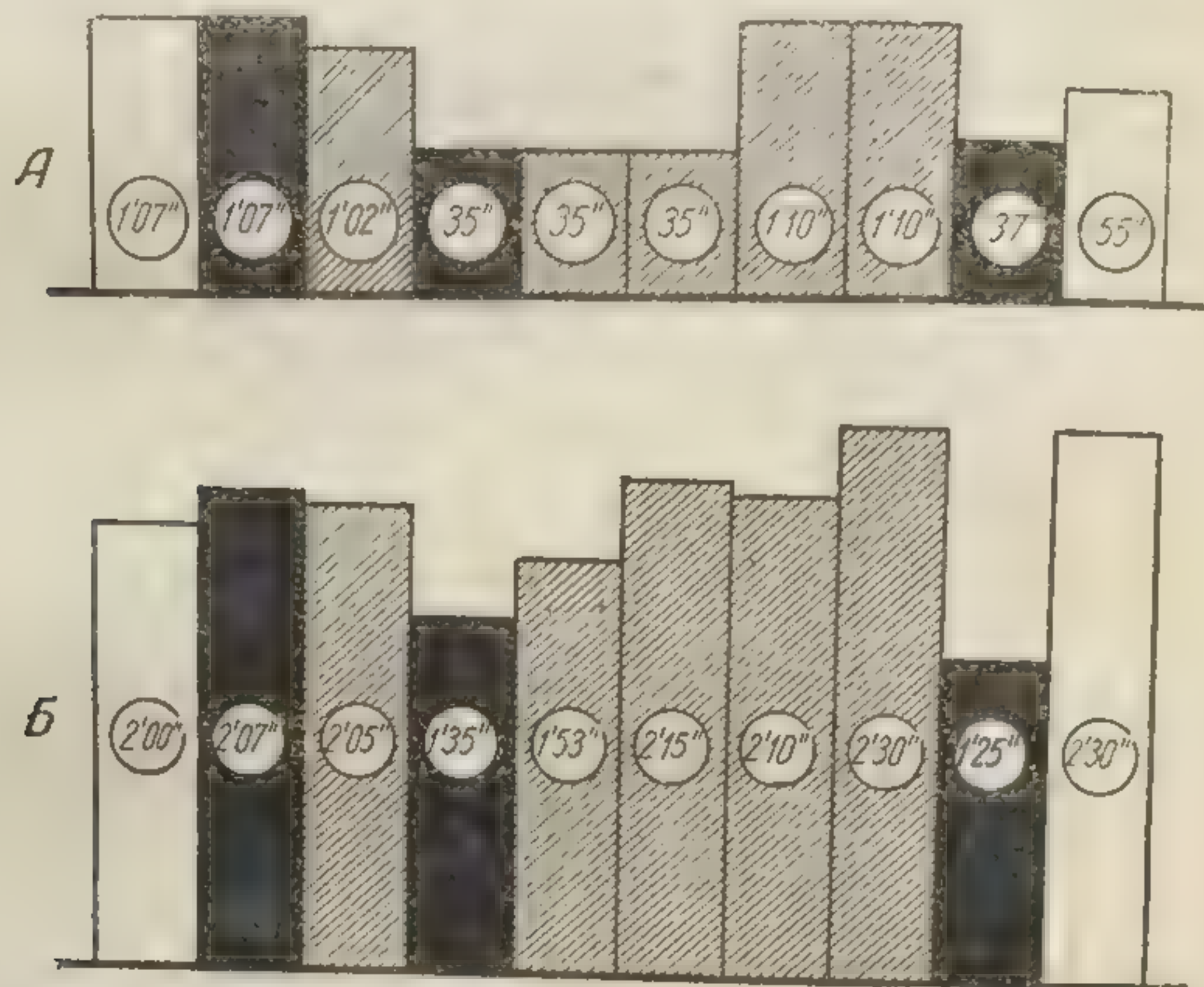


Рис. 36. Выработка дифференцировочного торможения. Заштрихованные столбики обозначают процесс свертывания после применения тормозного раздражителя. Остальные обозначения те же, что и на рис. 35

постепенно теряет свое положительное действие, хотя применяемый в то же время отдельно и всегда подкрепляемый остается в полной силе»¹.

Как и в предыдущих опытах, в качестве условного раздражителя мы применяли звук метронома с ритмом 180 в 1 минуту, звучавший 20 секунд; условным тормозом к нему был гудок, начинавший звучать за 5 секунд до включения метронома и звучавший затем вместе с ним. Гудок подбирался такой силы, чтобы он не заглушал звука метронома.

Безусловным раздражителем, как и во всех прочих опытах, служило болевое раздражение кожи одиночными ударами от индукционной катушки.

Условный рефлекс вырабатывался и прочно закреплялся. При этом примененное в опыте условное раздражение вызывало четкое укорочение времени свертывания. Затем поочередно

¹ И. П. Павлов, Полн. собр. соч., т. IV, 1951, стр. 82.

применялись то положительный условный раздражитель, сочетавшийся на 10 секунд с болевым раздражением кожи спины, то неподкрепляемая тормозная комбинация.

Приводим для иллюстрации протокол опыта (табл. 44).

Таблица 44

Протокол опыта от 13 октября 1952 г.

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
9 час. 30 мин.	Исходная величина . . .	1'15"—2'50"
10 » 00 »	М-180	0'40"—1'25"
11 » 15 »	» »	0'30"—1'55"
11 » 30 »	Гудок + М-180	0'35"—1'30"
11 » 45 »	М-180 + электрическое раздражение	0'35"—1'20"
12 » 00 »	Гудок + М-180	0'40"—1'20"
12 » 15 »	М-180 + электрическое раздражение	0'35"—2'40"
12 » 30 »	Гудок + М-180	0'50"—1'45"
12 » 45 »	М-180	0'40"—2'25"
12 » 55 »	Фон	1'10"—2'30"
13 » 00 »	Гудок + М-180	0'55"—2'45"
13 » 40 »	М-180 + электрическое раздражение	0'40"—2'10"
14 » 00 »	Гудок + М-180	1'15"—2'35"
14 » 15 »	М-180	0'45"—1'55"
14 » 30 »	Гудок + М-180	1'10"—2'30"
14 » 45 »	Фон	1'15"—2'30"
15 » 00 »	М-180	0'50"—1'40"
15 » 15 »	Фон	1'15"—2'45"
15 » 30 »	М-180	0'50"—1'55"

Из приведенного протокола видно, что в начале опыта как положительный условный раздражитель, так и комбинация гудка и М-180 дают одинаковый эффект. Затем постепенно эта комбинация, не сочетавшаяся с болевым раздражением, становится тормозной. В то время как в ответ на звучание одного условного раздражителя время свертывания крови значительно укорачивается, в ответ на звучание неподкрепляемой комбинации время свертывания крови от пробы к пробе удлиняется и, в конце концов, становится равным исходному уровню.

Действие условного тормоза сохранилось и на следующий день (табл. 45).

Таблица 45

Протокол опыта от 14 октября 1952 г.

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
9 час. 30 мин.	Исходная величина . .	1'15"—2'15"
9 » 45 »	М-180	0'50"—1'45"
10 » 00 »	Гудок 12 + М-180 . . .	1'30"—2'45"
11 » 45 »	М-180 + электрическое раздражение	0'50"—1'45"
12 » 00 »	Гудок 12 + М-180 . . .	1'20"—2'24"

Нами изучен и другой случай внутреннего торможения: угасание, где мы получили также весьма четкие результаты. У животного вырабатывался прочный условный рефлекс. Для этого в течение трех-четырех дней производилось ежедневно пяти-шестикратное сочетание индифферентного раздражения (метронома-180) с болевым раздражением. Почти во всех случаях уже на второй, а иногда и на третий день образовавшийся условный рефлекс становился достаточно прочным. Об этом свидетельствовало уменьшение времени свертывания крови в ответ на действие только условного раздражителя на следующий день.

Упрочив образовавшийся условный рефлекс еще в течение одного или нескольких дней, мы приступили к его угашению обычным в таких случаях способом (табл. 46).

У кролика был образован условный рефлекс (протокол от 16 сентября 1952 г.). Уже после нескольких сочетаний только одно ритмическое звучание метронома вызывало значительное ускорение свертывания крови. На следующий день (17 сентября 1952 г.) М-180 в начале опыта вызывал ускорение времени свертывания крови. Образовавшаяся временная связь подкреплялась в течение еще двух дней, после чего мы приступили к ее угашению (протокол от 19 сентября 1952 г.). Для этого условное раздражение, следовавшее каждые 15 минут, не сочеталось с болевым раздражением.

Величину времени свертывания крови, близкую к исходной, мы в этом эксперименте получили только после 8 повторных проб.

В других опытах угасание происходило сравнительно быстрее. Это можно проиллюстрировать протоколами опытов от 10 мая и 12 сентября 1952 г. У кроликов был достаточно прочно установившийся условный рефлекс, что следует из того, что условный раздражитель (М-180), данный в начале опыта, вызвал резкое ускорение свертывания. Но при отсутствии даль-

Таблица 46

Угашение условного рефлекса

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
Протокол от 16 сентября 1952 г.			
14 час. 30 мин.	Исходная величина . . .	1'10"—2'55"	Кролик в опы- те впервые. Вес 2 кг, са- мец
14 » 45 »	M-180	1'05"—3'00"	
15 » 00 »	M-180 + укол в кожу спины	0'55"—2'10"	
15 » 15 »	M-180 + электрическое раздражение	0'50"—2'45"	
15 » 30 »	То же	0'45"—2'15"	
15 » 45 »	» »	0'40"—2'10"	
16 » 00 »	M-180	0'40"—2'25"	
16 » 15 »	Повторное определение	1'15" 2'55"	
Протокол от 17 сентября 1952 г.			
9 час. 00 мин.	Исходная величина . . .	1'10"—2'40"	
9 » 30 »	M-180	0'30"—1'45"	
9 » 45 »	» »	0'30"—1'55"	
10 » 00 »	M-180 + электрическое раздражение	0'30"—2'05"	
10 » 15 »	То же	—	
10 » 30 »	» »	—	
10 » 45 »	» »	0'35"—2'10"	
11 » 00 »	» »	0'40"—2'05"	
11 » 15 »	M-180	0'40"—1'35"	
11 » 30 »	Повторное определение	1'10"—2'15"	
Протокол от 19 сентября 1952 г.			
8 час. 45 мин.	Исходная величина . . .	1'15"—2'30"	Кролик тот же
9 » 15 »	M-180	0'43"—1'55"	
9 » 30 »	M-180 + электрическое раздражение	0'35"—1'40"	
9 » 45 »	То же	0'40"—1'50"	
10 » 00 »	» »	0'30"—2'00"	
10 » 15 »	» »	0'30"—1'45"	
10 » 30 »	» »	0'40"—1'30"	
10 » 45 »	» »	0'40"—1'35"	
11 » 00 »	Фон	1'05"—2'05"	
11 » 15 »	M-180	0'40"—1'55"	
11 » 30 »	То же	0'45"—2'30"	
11 » 45 »	» »	0'40"—3'10"	
12 » 00 »	» »	0'43"—3'00"	
12 » 15 »	» »	0'50"—3'10"	

Продолжение

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
12 час. 30 мин.	М-180	0'55"—3'10"	
12 » 45 »	» »	1'00"—3'30"	
13 » 00 »	» »	1'10"—3'15"	
13 » 15 »	» »	1'20"—2'55"	
13 » 30 »	» »	1'20"—3'10"	
13 » 45 »	Повторное определение	1'15"—3'00"	

нейшего сочетания условного раздражения с болевым вскоре наступало угасание (табл. 47).

Таблица 47

Опыты с разными сроками угасания условного рефлекса

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
-------	----------------------------	----------------------------	------------

Протокол от 10 мая 1952 г.

11 час. 15 мин.	Исходная величина	1'20"—2'45"	Кролик № 5
14 » 00 »	М-180	0'40"—1'38"	
14 » 15 »	Взятие крови	1'20"—2'50"	
14 » 30 »	М-180	0'40"—1'15"	
14 » 45 »	» »	0'40"—1'50"	
15 » 00 »	» »	0'35"—1'30"	
15 » 15 »	» »	0'25"—2'35"	
15 » 30 »	Взятие крови	1'00"—2'15"	
15 » 45 »	М-180	0'50"—1'55"	
16 » 00 »	» »	0'45"—2'05"	
16 » 15 »	» »	1'05"—2'30"	
16 » 30 »	» »	1'05"—2'40"	
16 » 45 »	Взятие крови	1'10"—2'35"	

Протокол от 12 сентября 1952 г.

9 час. 45 мин.	Исходная величина	1'20"—2'50"	Кролик № 7
10 » 00 »	» »	1'23"—2'30"	
10 » 15 »	М-180	0'48"—1'45"	
11 » 30 »	То же	0'47"—1'50"	
11 » 45 »	» »	0'50"—1'50"	
12 » 00 »	» »	1'00"—1'55"	
12 » 15 »	» »	1'20"—2'18"	
12 » 30 »	» »	1'20"—2'18"	
12 » 45 »	Повторное определение	1'17"—2'15"	

Этот случай внутреннего торможения мы наблюдали в 9 опытах. В этих экспериментах наблюдалась лишь разная быстрота наступления угасания.

Безусловное, или внешнее, торможение. Четкая картина безусловного торможения нами была получена во многих экспериментах. Приведем протокол одного из опытов (табл. 48).

Таблица 48
Протокол опыта от 21 мая 1952 г.

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
10 час. 50 мин.	Исходная величина	1'05"—2'15"
11 » 00 »	M-180	1'10"—2'20"
11 » 15 »	M-180+электрическое раздражение	0'30"—1'35"
11 » 30 »	То же	0'35"—1'50"
11 » 45 »	» »	0'35"—1'25"
12 » 00 »	» »	0'30"—1'15"
12 » 15 »	» »	0'30"—1'30"
12 » 30 »	M-180	0'45"—1'45"
12 » 45 »	Взятие крови	1'15"—2'25"
13 » 00 »	M-180	0'45"—1'25"
13 » 15 »	» »	1'12"—2'13"
13 » 30 »	» »	0'45"—2'00"
13 » 45 »	M-180+стук	1'07"—1'55"
14 » 00 »	M-180	0'47"—1'40"
14 » 15 »	Взятие крови	1'15"—2'10"

В данном эксперименте внешним тормозом служил стук. Сочетание условного раздражителя — метронома-180 — со стуком вызывало совершенно четкую картину торможения. Метроном-180, действуя изолированно, вновь вызывал условно-рефлекторное укорочение времени свертывания крови.

Приведенные эксперименты с выработкой условного и безусловного торможения со всей очевидностью свидетельствуют об условнорефлекторном характере наблюдаемых изменений времени свертывания крови.

Условнорефлекторные изменения количества тромбоцитов. Мы уже показали, что при болевом раздражении происходит увеличение числа тромбоцитов в периферической крови. Поскольку безусловным раздражителем при образовании условного рефлекса является болевое раздражение, надо было предполагать, что при этом происходит условнорефлекторное изменение и количества тромбоцитов в периферической крови, что мы и наблюдали в наших опытах (табл. 49).

Условнорефлекторное изменение количества тромбоцитов в крови

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Число тромбоцитов	Примечание
1953 г. 19 февраля (кролик № 10)	11 час. 45 мин.	Исходная величина	1'10"—2'30"	726 695	При раздражении индукционным током расстоя- ние между ка- тушками 3 см; напряжение — 5,5 v
	12 » 00 »	М-180+раздражение индукцион- ным током	0'45"—1'40"	1 330 185	
	12 » 15 »	То же	0'35"—1'35"	—	
	12 » 30 »	» »	0'45"—1'35"	1 333 550	
	12 » 45 »	М-180	0'45"—1'30"	1 320 250	
	13 » 00 »	» »	0'40"—1'25"	—	
18 марта (кролик № 15)	13 » 15 »	Повторное определение	1'05"—2'25"	716 690	
	13 » 30 »	Исходная величина	1'05"—2'15"	549 880	
	13 » 45 »	М-180+раздражение индукцион- ным током	0'35"—1'35"	1 127 460	
	14 » 00 »	То же	0'45"—1'45"	1 114 440	
	14 » 15 »	» »	—	—	
	14 » 30 »	М-180	0'40"—1'20"	1 211 680	
30 марта (кролик № 17)	14 » 45 »	» »	0'45"—1'30"	—	Расстояние меж- ду катушками 4 см; напряже- ние —5 v
	15 » 00 »	Повторное определение	1'05"—2'10"	751 800	
	13 » 00 »	Исходная величина	1'20"—2'40"	456 380	
	13 » 15 »	М-180+раздражение индукцион- ным током	—	—	
	13 » 30 »	То же	0'35"—2'00"	933 780	
	13 » 45 »	» »	0'45"—2'00"	—	
	14 » 00 »	М-180	0'45"—2'00"	997 940	
	14 » 15 »	» »	0'45"—2'00"	991 580	
	14 » 30 »	Повторное определение	1'30"—2'30"	509 825	

Во всех опытах при сочетании индифферентного раздражителя с безусловным происходило образование условного рефлекса и в дальнейшем один лишь условный раздражитель вызывал резкое увеличение числа тромбоцитов. По истечении 15 минут количество тромбоцитов уменьшалось и приближалось к исходному числу (рис. 37). Безусловное и условнорефлекторное изменение количества тромбоцитов в описанных экспериментах, вероятно, можно объяснить кровеперераспределительными процессами.

Условнорефлекторное изменение протромбинового времени, количества фибрина и тромбопластической активности. Полученные нами данные подтвердили наличие условнорефлекторных изменений протромбинового времени, количества фибрина и тромбопластической активности (табл. 50). Эти изменения идентичны наблюдаемым при болевом раздражении.

По данным Г. Х. Бунатяна и К. Г. Карагезяна (1954), Г. В. Камалаяна (1954), условнорефлекторное изменение времени свертывания крови значительно предшествует изменению его факторов. При развитии внутреннего торможения в коре головного мозга время свертывания крови удлиняется, а количество кальция, протромбина и тромбоцитов уменьшается.

Установление факта наличия условнорефлекторной регуляции свертывания крови показывает, что изменение свертывания крови в нормальных физиологических условиях в целом организме связано с функцией первой системы. Нами доказано, что изменение свертывания крови наступает рефлекторным путем не только при непосредственном болевом воздействии на рецепторы, но и при дистантном раздражении других рецепторных приборов, иначе говоря условнорефлекторно, являясь важным звеном в цепи изменений, наступающих в организме животного при определенных жизненно важных ситуациях (встреча с врагом и т. д.).



Рис. 37. Условнорефлекторное изменение количества тромбоцитов.

Количество тромбоцитов обозначено цифрами: без какого-либо воздействия (1), после болевого раздражения (2) и после условнорефлекторного раздражения (3).

Таблица 50

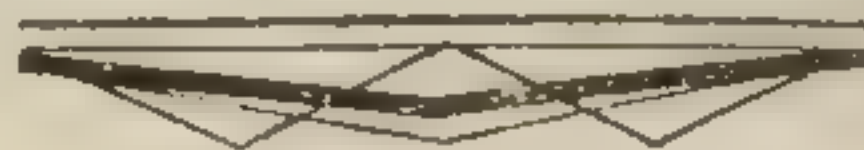
Условнорефлекторное изменение протромбинового времени,
тромбопластической активности и количества фибрина
в крови у кроликов

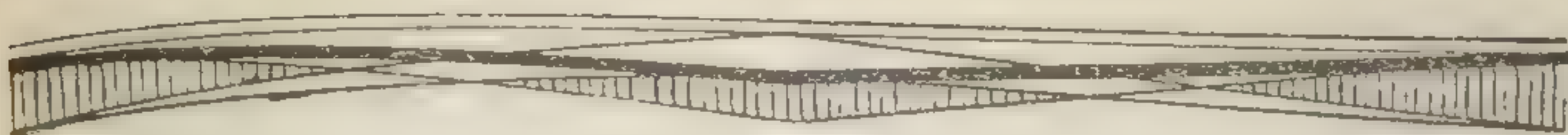
Дата исследования	Показатель	Выработка условного рефлекса (число сочетаний М-120+электрическое раздражение)	Исходная величина	После условного раздражения		
				через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час
1958 г.						
11 апреля	Протромбиновое время (в сек.)	8	17,5	18	18,5	18
11 »	Фибрин (в мг)	8	4,5	5	6	4,5
16 »		8	5	5	5,5	7
11 »	Тромбопластическая активность (в сек.)	8	56,5	48,5	50	47,5
14 »		6	44	39	41,5	43

Итак, доказана возможность условнорефлекторного изменения свертывания крови и некоторых его факторов. Проследжены закономерности протекания условнорефлекторной регуляции свертывания крови. Наиболее характерным является динамичность этого процесса — быстрое образование условного рефлекса и совершенное проявление тормозного процесса. Эта особенность имеет важное общепатологическое значение. В нормальном целостном организме мобилизация системы свертывания крови происходит не только при нанесении повреждения или раздражения непосредственно организму, но предварительно — при появлении раздражителей, сигнализирующих о возможности угрозы организму.

Центральная регуляция свертывания крови является одним из существенных факторов филогенеза. Предварительная мобилизация защитного механизма как элемента готовности организма к предстоящей схватке или борьбе способствует быстрейшему наступлению и протеканию свертывания крови.

Мы уже показали, что свертывание крови является постоянным защитным компонентом мышечного акта, вероятно, именно в высших отделах центральной нервной системы происходит сочетание нервных механизмов мышечного акта и свертывания крови, обеспечивающее синхронность в подготовке к предстоящей моторной деятельности и мобилизации защитных механизмов.





ГЛАВА XVI

УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ЕГО ФАКТОРОВ У ЧЕЛОВЕКА

Образование условного рефлекса. В литературе имеется лишь одна работа А. А. Крюцель (1932), где автор пытается показать влияние внушения во время гипнотического сна на свертывание крови. Исследования были проведены над 8 молодыми субъектами, находящимися на испытании в Пермском институте судебнопсихиатрической экспертизы.

Время свертывания крови определялось аппаратом Ситковского — Егорова до погружения испытуемых в гипнотический сон и после пробуждения. Согласно данным автора, после внушения во время гипноза свертывание крови несколько ускоряется. Обращают на себя внимание высокие показатели начала и конца свертывания крови у испытуемых. Таких высоких показателей мы ни разу не наблюдали у исследованных нами многих сотен людей.

Нам казалось правильным сохранять болевое раздражение и для людей в качестве безусловного раздражителя. Тем более, что болевое раздражение и в отношении человека полностью сохраняет свое общебиологическое значение. Однако реагирование организма человека на болевое раздражение имеет свои особенности. Так, укол пальца при взятии крови на время свертывания не сказывается. Это может быть объяснено незначительностью болевого раздражения, не представляющей угрозы организму.

Однако вскоре — через 2—3 минуты — свертывание крови, вытекающей из ранки, резко ускоряется. При взятии крови из свежей ранки на другом пальце время свертывания крови оказывается равным исходной величине. Поэтому, надо полагать, что ускорение свертывания, наступающее через 2—3 минуты после укола пальца, обусловлено местными процессами. Возможно, что приращивание тканевого тромбопластина является причиной наступающего ускорения свертывания. Отсюда вытекает одна чрезвычайно важная методическая деталь:

кровь у человека по ходу опыта всегда надо брать из свежей ранки. Это обстоятельство в свою очередь ограничивает возможности многократного взятия крови.

В качестве болевого раздражителя применялся индукционный ток. Раздражение в течение 10 секунд наносилось на предплечье одной руки, а кровь бралась из пальца другой. Результаты некоторых опытов приведены в табл. 51.

Таблица 51

Изменение свертывания крови у людей при болевом раздражении

Дата исследования	Фамилия и имя исследуемого	Начало и конец исходной скорости свертывания крови	Начало и конец свертывания крови после раздражения	
			через 30 сек.	через 10—15 мин.
1952 г.	Г. Л.	1'20"—3'45"	0'40"—2'00"	1'05"—2'45"
21 ноября	Т. А.	1'23"—2'00"	0'40"—1'50"	1'15"—2'25"
26 »	С. Н.	1'15"—2'15"	0'45"—2'00"	1'10"—2'00"
1953 г.				
25 февраля	С. Н.	1'30"—3'00"	0'50"—2'50"	1'30"—3'00"
8 декабря	Т. Б.	1'40"—3'15"	0'50"—2'00"	1'30"—2'30"
» »	С. В.	1'24"—2'20"	0'45"—1'35"	1'35"—2'45"
» »	М. Л.	1'20"—2'30"	0'50"—2'00"	1'20"—2'20"
9 »	К. В.	1'15"—2'45"	0'50"—2'15"	1'30"—2'45"
» »	В. К.	1'40"—2'30"	0'45"—2'00"	1'40"—2'50"
» »	Н. С.	1'20"—2'45"	0'45"—1'50"	1'30"—3'00"
» »	В. Р.	1'40"—2'50"	0'45"—2'00"	1'30"—2'35"

Приведенная таблица подтверждает предположение об ускорении свертывания крови человека после кратковременного раздражения кожи индукционным током и быстром возвращении к исходной величине.

Надо полагать, что на основе этого безусловного раздражения можно будет выработать условный рефлекс. Сочетание условного раздражителя М-180 с раздражением кожи индукционным током привело к образованию условного рефлекса на ускорение свертывания крови на М-180 (Х. Д. Ломазова). Подобный эффект мы наблюдали в исследованиях более чем на 60 людях разного возраста. Эти данные приведены в табл. 52.

Приведенная таблица весьма четко показывает условнорефлекторное изменение свертывания крови у человека. Приведем один из протоколов опыта (табл. 53).

Через 3 сочетания метронома-180 с болевым раздражением, как видно из протокола, нам удалось наблюдать условно рефлекторное ускорение свертывания.

Таблица 52

Условнорефлекторное изменение скорости свертывания крови

Дата исследования	Фамилия и имя исследуемого	Начало и конец исходного уровня свертывания крови	Начало и конец свертывания крови		
			после кратковременного болевого раздражения	М-180 после 3-4 сочетаний с электрическим раздражением	через 10-15 мин.
1952 г.					
24 ноября	В. М.	1'05"—2'15"	0'30"—1'55"	0'30"—1'45"	1'05"—2'05"
24 »	Л. Р.	1'10"—3'00"	0'45"—1'55"	0'35"—1'50"	1'05"—2'30"
26 »	Н. С.	1'25"—2'10"	0'45"—2'00"	0'45"—1'50"	1'15"—2'05"
28 »	А. Т.	1'05"—2'15"	—	0'45"—1'45"	1'15"—2'05"
29 »	К. Ш.	1'15"—2'30"	0'45"—2'10"	0'40"—1'50"	1'15"—2'40"
29 »	К. Ф.	1'20"—2'20"	0'45"—1'45"	0'40"—1'45"	1'20"—2'20"
29 декабря	Н. С.	1'30"—3'10"	0'40"—2'30"	0'55"—2'15"	1'25"—3'00"
30 »	И. С.	1'15"—2'30"	0'45"—2'00"	0'45"—2'05"	1'15"—2'05"
1953 г.					
6 марта	И. С.	1'20"—2'30"	0'45"—1'50"	0'45"—2'00"	1'20"—2'30"
20 »	Н. С.	1'30"—2'30"	0'45"—1'45"	0'45"—2'00"	1'30"—2'40"
21 октября	Н. Г.	1'20"—3'15"	0'45"—2'10"	0'50"—2'05"	1'20"—3'10"
21 »	Л. П.	1'30"—3'30"	0'45"—2'20"	0'50"—2'30"	1'25"—3'30"
9 ноября	А. З.	1'45"—3'00"	0'55"—2'40"	0'50"—3'00"	1'30"—2'40"
12 »	В. К.	1'25"—3'15"	0'55"—2'35"	0'50"—2'25"	1'30"—3'10"
13 »	Н. С.	1'30"—3'10"	0'55"—2'50"	0'55"—2'35"	1'35"—3'15"
14 »	Т. Г.	1'30"—3'00"	0'50"—2'15"	0'50"—2'05"	1'40"—3'00"
14 »	В. Е.	1'20"—2'35"	0'55"—2'15"	0'50"—2'00"	1'25"—2'10"
17 »	В. С.	1'20"—2'30"	0'55"—2'15"	0'45"—2'15"	1'25"—2'50"
18 »	К. К.	1'30"—3'30"	0'55"—2'15"	0'50"—2'20"	1'40"—3'10"
18 »	Н. Р.	1'30"—3'30"	0'50"—1'55"	0'50"—2'10"	1'40"—3'05"
20 »	М. В.	1'45"—3'25"	1'00"—1'45"	1'00"—2'00"	1'45"—3'20"
24 »	Л. Б.	1'40"—2'45"	0'50"—2'00"	0'40"—1'55"	1'45"—3'00"
27 »	З. К.	1'35"—3'00"	—	0'50"—2'00"	1'30"—3'05"

Таблица 53

Исследование от 31 декабря 1952 г.

Время	Воздействие	Время свертывания	
		начало	конец
12 час. 45 мин.	Исходная величина	1'25"	3'00"
13 » 00 »	М-180+электрическое раздражение	—	—
13 » 15 »	То же	0'35"	1'45"
13 » 30 »	» »	—	—
13 » 45 »	М-180	0'45"	1'55"
14 » 00 »	» »	0'40"	1'40"
14 » 15 »	Взятие крови	1'30"	3'05"

Описанный выше условный рефлекс крови имеет некоторые особенности. Он образуется довольно быстро — после 3—4 сочетаний. В некоторых опытах достаточно даже одного сочетания. Этот условный рефлекс относительно прочен. После 20-дневного перерыва условный раздражитель с первого же применения вновь вызывает ускорение свертывания крови.

Что же касается протромбинового времени, то во всех исследованиях при болевом раздражении в течение 10—15 секунд протромбиновое время либо укорачивается, либо не изменяется.

Торможение условнорефлекторного изменения свертывания крови. Из случаев условного, или внутреннего, торможения нами избрана дифференцировка. Положительным в наших опытах были М-180, а тормозным — М-60. При образовании дифференцировочного торможения отмечается весьма совершенное протекание этого процесса у человека. Совершенная дифференцировка раздражителей, наблюдаемая у животных, а также у человека, вытекает из биологической значимости этого явления для организма. Процесс приспособления животного организма к окружающей среде возможен при лабильности нервных процессов. Дифференцирование звуков и других раздражителей в естественных условиях жизни животных является одним из важнейших условий их существования. Очевидно, что у человека дифференцировка раздражителей важна не только как унаследованный биологический механизм приспособления к окружающей среде, а как первостепенной важности нервный механизм для жизни и деятельности в условиях социально-общественной жизни.

Исследования, направленные на образования дифференцировок, выявили два типа реакции. В одних случаях дифференцировка идет по пути, когда вначале оба сходных раздражителя вызывают одинаковый эффект, а затем подкрепление одного и неподкрепление другого приводят к четкому разграничению влияния положительного и тормозного раздражителей. Другой тип реакции заключается в том, что сходный с положительным раздражитель при первом же применении вызывает значительно более слабую реакцию, чем положительный. Дальнейшее чередование раздражителей при подкреплении только одного из них приводит к четкой дифференцировке.

Иногда у одних и тех же лиц (Г. Т. и др.) в одном опыте дифференцировка протекает по первому типу, а во втором — по второму. Не исключена возможность, что характер протекания дифференцировки в значительной мере связан с функциональным состоянием коры головного мозга.

Наиболее вероятно, что М-180 от М-60 человек может отдифференцировать немедленно, с первого же раза. Поэтому затруднения с подобной дифференцировкой, вероятно, обусловлены функциональным состоянием коры головного мозга.

В качестве иллюстрации к сказанному приведем несколько протоколов наблюдений над образованием дифференцировки раздражителей у людей (табл. 54).

Как следует из приведенных протоколов, во всех случаях довольно быстро наступает дифференцировка раздражителей.

Сопоставление скорости установления временной связи, а также выработки разных случаев торможения у животных и у человека не выявило каких-либо заметных отличий. Это может быть объяснено филогенетически древним общебиологическим значением свертывания крови как защитной функции организма.

В этой связи нам хотелось отметить, что эффект, т. е. ускорение свертывания крови, при применении как безусловного, так и условного раздражителя почти во всех опытах одинаков. Мы не можем подтвердить наблюдения некоторых авторов, указывающих, что на каком-то этапе условный рефлекс может превысить эффект безусловного рефлекса. Свертывание крови, являющееся сложным ферментативным процессом, протекает во времени. И трудно допустить, чтобы такая важная защитная реакция при безусловном рефлексе протекала медленнее, чем при условном.

Условнорефлекторное изменение тромбоцитов. Изучение количественных изменений тромбоцитов при кратковременно-болевым раздражении показало, что количество этих форменных элементов крови при болевом раздражении резко увеличивается с возвратом к исходной величине через 10—15 минут. Подобная же картина наблюдается после образования условного рефлекса. Условный раздражитель неизменно вызывает тромбоцитоз с последующим возвратом к исходным количествам. Сказанное можно иллюстрировать несколькими протоколами опытов (табл. 55).

Относительно быстро протекающие количественные изменения тромбоцитов, вероятно, обусловлены перераспределительными процессами. В силу того, что болевое раздражение кратковременное и не столь интенсивное, то изменения, вызванные им, не затрагивают всех резервных возможностей организма, как это может иметь место при длительных и сильных болевых раздражениях.

Изучение тормозного процесса показало сравнительно четкую дифференцировку раздражителей. Приведем два протокола опытов (табл. 56).

Рассмотрение указанных протоколов ясно показывает, что после трех-четырех сочетаний М-180 с безусловным раздражителем наступает четкая дифференцировка его от тормозного — М-60. Теперь уже М-60 не вызывает увеличения числа тромбоцитов, между тем М-180 всегда сопровождается значительным подскоком числа тромбоцитов.

Таблица 54

Образование дифференцировочного торможения у людей

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
1953 г.	9 час. 30 мин.	Исходная величина	1'35"—3'25"	Испыт. Г. Вместо «Раздражение индукционным током» для краткости в дальнейшем будет употребляться «Электрическое раздражение»
16 ноября	9 » 45 »	M-180+раздражение индукционным током	—	
	9 » 50 »	То же	0'45"—3'10"	
	10 » 05 »	» »	—	
	10 » 15 »	M-180	0'50"—2'25"	
	10 » 25 »	M-60	0'45"—2'25"	
	10 » 35 »	M-180+электрическое раздражение	—	
	10 » 45 »	M-60	—	
	10 » 55 »	M-180+электрическое раздражение	—	
	11 » 05 »	M-60	—	
	11 » 15 »	M-180+электрическое раздражение	—	
	11 » 25 »	M-60	1'40"—3'05"	
	11 » 35 »	M-180	0'40"—2'10"	
	11 » 45 »	M-60	0'50"—2'05"	
	11 » 55 »	M-180	0'45"—2'00"	
	12 » 05 »	M-60	1'35"—3'05"	
	12 » 25 »	M-180	0'45"—2'25"	
	12 » 35 »	M-60	1'20"—3'10"	
	12 » 45 »	Повторное взятие крови	1'20"—3'00"	
20 ноября	9 » 30 »	Исходная величина	1'20"—2'45"	
	9 » 40 »	M-180+электрическое раздражение	—	
	9 » 50 »	То же	—	
	10 » 00 »	» »	0'45"—2'05"	
	10 » 10 »	M-180	0'50"—2'15"	
	10 » 20 »	M-60	0'50"—2'00"	
	10 » 30 »	M-180+электрическое раздражение	—	
	10 » 40 »	M-60	—	

Дата исследования

20 ноября

25 ноября

15 декабря

Продолжение

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
20 ноября	10 час. 50 мин.	М-180+электрическое раздражение	—	
	11 » 00 »	То же	—	
	11 » 10 »	» »	—	
	11 » 20 »	М-60	1'10"—2'15"	
	11 » 30 »	М-180	0'50"—2'15"	
	11 » 40 »	М-60	1'20"—2'45"	
	11 » 50 »	Повторное взятие крови	1'20"—2'50"	
25 ноября	9 » 20 »	Исходная величина	1'40"—2'55"	
	9 » 30 »	М-180+электрическое раздражение	—	
	9 » 40 »	То же	—	
	9 » 50 »	» »	—	
	10 » 00 »	М-180	0'50"—2'10"	
	10 » 10 »	М-60	1'10"—2'20"	
	10 » 20 »	М-180+электрическое раздражение	—	
	10 » 30 »	М-60	—	
	10 » 40 »	М-180+электрическое раздражение	—	
	10 » 50 »	М-60	—	
	11 » 00 »	М-180+электрическое раздражение	—	
	11 » 10 »	М-60	—	
	11 » 20 »	М-180	0'45"—2'10"	
	11 » 30 »	М-60	1'35"—2'45"	
	11 » 40 »	М-180	0'50"—2'25"	
	11 » 50 »	М-60	1'35"—3'05"	
	12 » 00 »	Повторное взятие крови	1'35"—2'55"	
15 декабря	9 » 50 »	Исходная величина	1'30"—3'10"	Испыт. Р.
	10 » 00 »	М-180	1'15"—2'45"	
	10 » 10 »	М-180+электрическое раздражение	—	

Продолжение				
Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
15 декабря	10 час. 20 мин.	М-180+электрическое раздражение	— —	
	10 » 30 »	То же	— —	
	10 » 40 »	М-180	0'50"—2'30"	
	10 » 50 »	М-60	1'00"—2'25"	
	11 » 00 »	М-180+электрическое раздражение	— —	
	11 » 10 »	М-60	1'15"—2'40"	
	11 » 20 »	М-180+электрическое раздражение	— —	
	11 » 30 »	М-60	1'30"—2'35"	
	11 » 40 »	М-180+электрическое раздражение	— —	
	11 » 50 »	М-60	1'25"—2'45"	
	12 » 00 »	М-180	0'45"—2'15"	
	12 » 10 »	М-60	1'40"—3'05"	
	12 » 20 »	» »	1'35"—3'20"	
	12 » 30 »	Повторное взятие крови	1'35"—3'25"	

Условнорефлекторным колебаниям подвержено и протромбиновое время.

Вторая сигнальная система и свертывание крови. Филогенетически наиболее поздним является формирование второй сигнальной системы.

Активная деятельность человека и его взаимоотношения с окружающим миром обеспечиваются не только первой сигнальной системой, но наряду с ней специфически человеческой второй сигнальной системой.

Основоположник учения о второй сигнальной системе И. П. Павлов писал: «В развивающемся животном мире на фазе человека произошла чрезвычайная прибавка к механизмам нервной деятельности. Для животного действительность сигназируется почти исключительно только раздражениями и следами их в больших полушариях, непосредственно приходящими в специальные клетки зрительных, слуховых и других рецепторов организма. Это то, что и мы имеем в себе как впечатления, ощущения и представления от окружающей внешней среды как общеприродной, так и от нашей социальной, исключая слово, слышимое и видимое. Это — первая сигнальная

Таблица 55

Условнорефлекторное изменение тромбоцитов

Дата исследования	Исходные величины		Сочетание М-180 с электрическим раздражением		Только М-180. После 3—4 сочетаний М-180 с электрическим раздражением		Через 15 мин. после условного раздражителя	
	начало и конец свертывания	общее число тромбоци- тов	начало и конец свертывания	общее число тромбоци- тов	начало и конец свертывания	общее число тромбоци- тов	начало и конец свертывания	общее число тромбоци- тов
1953 г.								
6 марта	1'20"—2'30"	175 775	0'45"—1'50"	324 450	0'45"—1'55"	556 050	1'20"—2'30"	274 380
20 »	1'30"—2'30"	263 800	0'45"—1'45"	465 930	0'45"—2'00"	587 440	1'30"—2'40"	259 540
27 »	1'30"—2'45"	171 300	0'35"—2'05"	408 600	0'50"—2'15"	306 720	1'30"—2'50"	162 430
28 »	1'50"—3'20"	200 460	0'35"—2'00"	354 645	0'35"—2'10"	366 990	1'40"—3'10"	137 025
2 ноября	1'30"—3'30"	229 920	0'45"—2'20"	495 000	0'50"—2'30"	505 620	1'25"—3'30"	271 890

Дифференцировка раздражителей

Таблица 56

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее число тромбоцитов	Примечание
1953 г. 21 ноября	14 час. 00 мин.	Исходная величина	1'40"—2'50"	290 620	Испытуемый С.
	14 » 10 »	М-180+электрическое раздражение	—	—	
	14 » 20 »	То же	—	—	
	14 » 30 »	» »	—	—	
	14 » 40 »	» »	0'50"—2'15"	729 060	
	15 » 10 »	М-180	0'45"—1'50"	645 000	
	15 » 20 »	М-60	1'00"—2'15"	518 500	
	15 » 30 »	М-180+электрическое раздражение	—	—	
	15 » 40 »	М-60	—	—	
	15 » 50 »	М-180+электрическое раздражение	—	—	
	16 » 00 »	М-60	—	—	
	16 » 10 »	М-180+электрическое раздражение	—	—	
	16 » 20 »	М-60	1'25"—2'30"	316 800	
	16 » 30 »	М-180	0'50"—2'20"	581 440	
	16 » 40 »	М-60	1'10"—2'15"	251 600	
	16 » 50 »	Повторное определение	1'30"—2'35"	280 400	
	9 » 20 »	Исходная величина	1'40"—2'55"	192 960	Испытуемый П.
	9 » 30 »	М-180+электрическое раздражение	—	—	
	9 » 40 »	То же	—	—	
	9 » 50 »	» »	—	—	
	10 » 00 »	М-180	0'50"—2'10"	281 520	
	10 » 10 »	М-60	1'10"—2'20"	159 200	
	10 » 20 »	М-180+электрическое раздражение	—	—	
	10 » 30 »	М-60	—	—	

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее число тромбоцитов	Примечание
25 ноября	10 час. 40 мин.	М-180+электрическое раздражение	—	—	
	10 » 50 »	М-60	—	—	
	11 » 00 »	М-180 + электрическое раздражение	—	—	
	11 » 10 »	М-60	—	—	
	11 » 20 »	М-180	0'45"—2'10"	360 360	
	11 » 30 »	М-60	1'35"—2'45"	138 600	
	11 » 40 »	М-180	0'50"—2'25"	381 920	
	11 » 50 »	М-60	1'35"—3'05"	136 960	
	12 » 00 »	Повторное определение	1'35"—2'55"	123 480	

система действительности, общая у нас с животными. Но слово составило вторую, специально нашу, сигнальную систему действительности, будучи сигналом первых сигналов. Многочисленные раздражения словом, с одной стороны, удалили нас от действительности, и поэтому мы постоянно должны помнить это, чтобы не исказить наши отношения к действительности. С другой стороны, именно слово сделало нас людьми»¹.

Между сигнальными системами сложились чрезвычайно сложные взаимоотношения. Начало изучения этих взаимоотношений относится к 1930 г., когда О. П. Капустник в лаборатории А. Г. Иванова-Смоленского впервые заменила непосредственные раздражители их словесными обозначениями. О. П. Капустник заменила звук звонка, вызывающий оборонительную реакцию, словом «звонок». Оказалось, что в этих случаях у некоторых детей слово «звонок» вызывает такую же условно-рефлекторную реакцию, как и сам звонок. Довольно отчетливую реакцию вызывает натуральный звук звонка в тех случаях, когда условнооборонительная реакция была выработана на слово «звонок».

Эти исследования в дальнейшем получили широкое развитие в работах Э. П. Смоленской (1934), Н. Н. Траугот (1934), Л. И. Котляревского (1936), Э. Л. Сникевич (1952) и др.

В предыдущих главах нами приведены данные, показывающие условнорефлекторные изменения свертывания крови.

¹ И. П. Павлов. Полн. собр. соч., т. III, кн. 2, 1951, стр. 335—336.

Стало очевидным, что филогенетически весьма древние механизмы, представляющие собой сложные ферментативные превращения, кортикализируются в процессе развития.

Однако возникает вопрос: распространяется ли влияние молодой второй сигнальной системы на свертывание крови, т. е. на филогенетически древние процессы. Ответ на этот вопрос, естественно, можно было получить при изучении влияния второй сигнальной системы на свертывание крови — на филогенетически весьма древний защитный механизм. Явление свертывания крови имеет место уже у хордовых. В мире беспозвоночных также наблюдается наличие защитного механизма, напоминающего свертывание жидкостей организма; как было показано исследованиями Леба, гемолимфа ракообразных уже обладает способностью свертываться. Кроме того, свертывание крови представляет собой сложный биохимический процесс. Поэтому положительный ответ на поставленный выше вопрос покажет распространение влияния второй сигнальной системы на филогенетически древние механизмы и биохимически сложные процессы.

В предпринятых исследованиях вырабатывался достаточно прочный условный рефлекс на звук метронома. После того, как звук метронома неизменно вызывал ускорение свертывания крови, он заменялся словом «метроном». Слово «метроном» также вызывало изменение свертывания крови, хотя более слабое, чем сам условный раздражитель. Это видно из приводимых ниже протоколов (табл. 57).

В некоторых исследованиях параллельно с определением скорости свертывания крови производился подсчет тромбоцитов. В этих опытах мы наблюдали условнорефлекторное увеличение числа тромбоцитов при замене непосредственного раздражителя его словесным выражением. Однако количество тромбоцитов на звук метронома всегда было несколько выше, чем на слово «метроном».

Во многих исследованиях взамен болевого раздражения произносились слова «даю ток». Как видно из приведенных выше протоколов, замена безусловного раздражителя словами «даю ток» вызывала примерно такое же изменение времени свертывания крови, как и безусловный раздражитель (рис. 38). Необходимо отметить то обстоятельство, что у лиц, которые не знали значения слова «метроном», оно не вызывало каких-либо изменений времени свертывания крови.

Сопоставление степени ускорения свертывания крови при слове «метроном», обозначающем условный раздражитель и при словах «даю ток», обозначающих безусловное болевое раздражение, выявило между ними довольно значительное различие. Оказалось, что во всех наблюдениях, проведенных на 20 лицах разных возрастов, ускорение свертывания крови выражено гораздо резче при словах «даю ток», чем при слове «метроном».

И. И. И. И. И.

1952 г.	12	ч
30 окт	12	»
13	»	»
13	»	»
13	»	»
14	»	»
14	»	»
14	»	»
14	»	»
14	»	»
1953 г.	10	»
23 окт	11	»
11	»	»
11	»	»
11	»	»
12	»	»
12	»	»
12	»	»
12	»	»
12	»	»
13	»	»
13	»	»
нояб.	10	»
10	»	»
10	»	»
10	»	»
11	»	»
11	»	»

Таблица 57

Изменение скорости свертывания крови и числа тромбоцитов при
замене безусловного и условного раздражителей их
словесным обозначением

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее число тромбоцитов	Примечание
1952 г. 30 декабря	12 час. 30 мин.	Исходная величина	1'15"—2'30"		Испытуемый И.
	12 » 45 »	М-180	1'15"—2'15"		
	13 » 00 »	М-180 + электрическое раздражение	—		
	13 » 15 »	То же	0'45"—2'00"		
	13 » 30 »	» »	—		
	13 » 45 »	М-180	0'45"—2'05"		
	14 » 00 »	Слово «метроном» . .	1'00"—2'25"		
	14 » 15 »	Слова «даю ток» . .	0'45"—1'45"		
	14 » 30 »	М-180	0'50"—2'15"		
	14 » 45 »	Повторное определение	1'15"—2'05"		
1953 г. 23 октября	10 » 55 »	Исходная величина	1'30"—3'45"	237 420	Испытуемый Т.
	11 » 25 »	Повторное определение	1'30"—3'45"	—	
	11 » 40 »	М-180 + электрическое раздражение	—	—	
	11 » 50 »	То же	0'50"—2'25"	499 200	
	12 » 00 »	» »	—	—	
	12 » 30 »	» »	—	—	
	12 » 40 »	М-180	0'50"—2'30"	364 320	
	12 » 50 »	Слово «метроном» . .	1'10"—3'30"	251 720	
	13 » 00 »	Слова «даю ток» . .	1'00"—2'45"	436 000	
	13 » 10 »	Повторное определение	1'35"—3'20"	213 080	
	10 » 10 »	Исходная величина	1'25"—3'15"	211 200	
	10 » 20 »	М-180 + электрическое раздражение	—	—	
	10 » 30 »	То же	0'55"—2'35"	349 440	
	10 » 40 »	» »	—	—	
нояб- ря	10 » 50 »	М-180	0'50"—2'25"	435 130	Испытуемый К.
	11 » 00 »	Слова «даю ток» . .	1'05"—2'45"	510 000	
	11 » 10 »	Повторное определение	1'30"—3'10"	193 590	

Продолжение

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее число тромбоцитов	Примечание
17 ноября	15 час. 00 мин.	Исходная величина	1'20"—2'30"	285 600	Испытуемый С.
	15 » 10 »	М-180 + электрическое раздражение	—	—	
	15 » 20 »	То же	0'55"—2'15"	472 000	
	15 » 30 »	» »	—	—	
	15 » 40 »	» »	—	—	
	15 » 50 »	М-180	0'45"—2'15"	516 320	
	16 » 00 »	Слово «метроном» . .	1'10"—2'20"	204 000	
	16 » 10 »	Слова «даю ток» . .	0'50"—2'00"	426 240	
	16 » 20 »	Повторное определение	1'25"—2'50"	253 800	
21 ноября	9 » 30 »	Исходная величина	1'35"—3'00"	173 000	Испытуемый З.
	9 » 40 »	М-180 + электрическое раздражение	—	—	
	9 » 50 »	То же	—	—	
	10 » 00 »	» »	—	—	
	10 » 10 »	Слово «метроном» . .	1'15"—2'40"	458 640	
	10 » 20 »	Слова «даю ток» . .	0'55"—2'00"	563 740	
	10 » 30 »	Повторное определение	1'30"—3'05"	238 380	

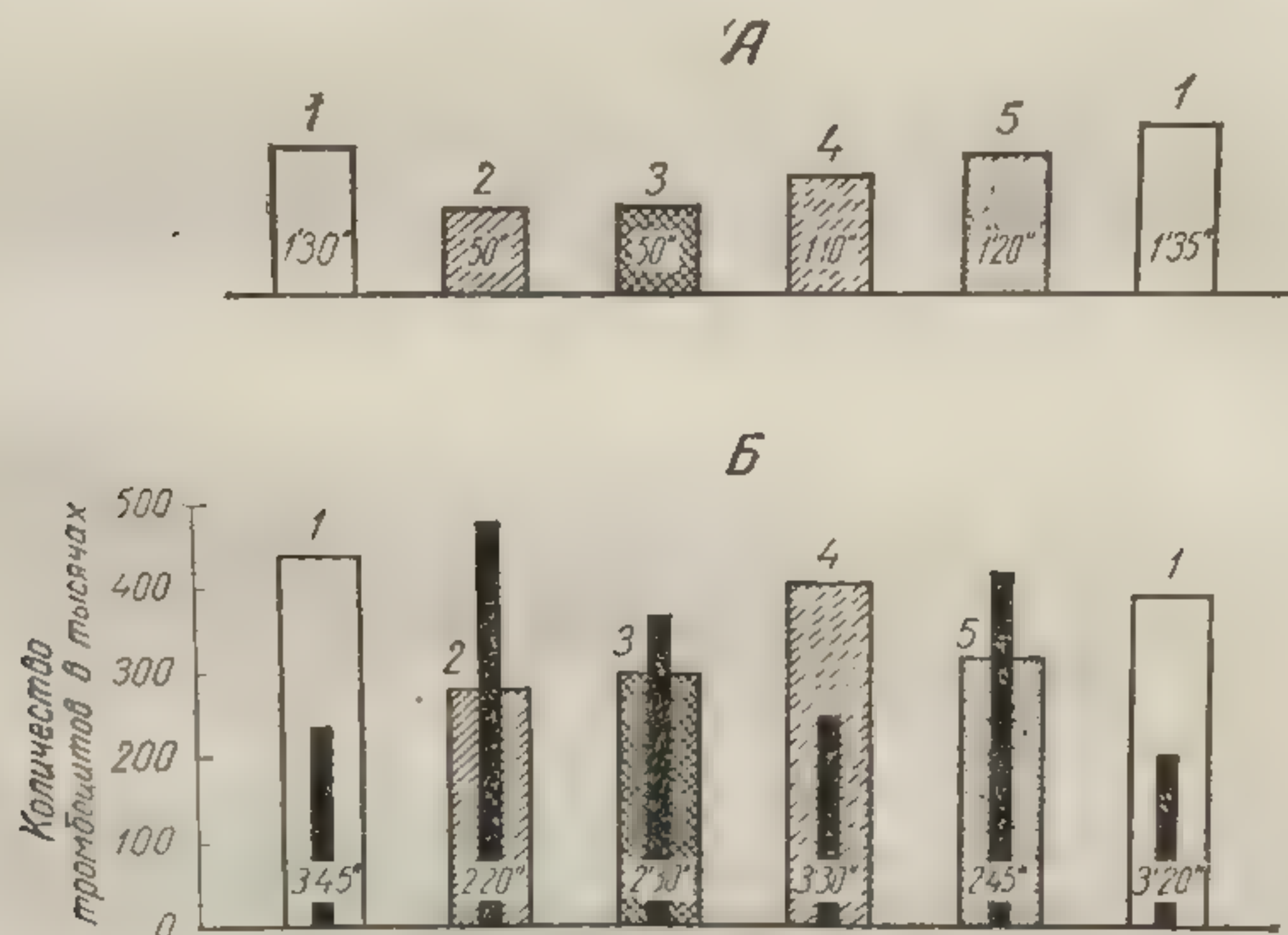


Рис. 38. Изменение скорости свертывания крови и числа тромбоцитов при замене безусловного и условного раздражителей их словесным обозначением.

Скорость свертывания без какого-либо воздействия (1), то же после болевого воздействия (2), то же после применения условного раздражителя (3), то же после действия слова «метроном» (4), то же после действия слов «даю ток» (5), количество тромбоцитов обозначено зачерченными столбиками. Начало свертывания (А), конец свертывания (Б).

Несколько иную картину наблюдала В. В. Петелина (1952) в лаборатории Н. И. Красногорского. Она при изучении слюноотделительного рефлекса заменяла условный раздражитель — метроном, словами «даю метроном», при этом никакой слюноотделительной реакции не наблюдала. Это обстоятельство она связывает с более узкой функциональной специализацией слюнной железы в сравнении с другими вегетативными реакциями. Подобное утверждение, конечно, является весьма спорным.

Дальнейшие исследования были посвящены выяснению возможности ускорения свертывания крови при первом же употреблении слов, сигнализирующих боль — «будет больно» или «даю ток». Сама боль вызывает изменение специальных защитных механизмов, к числу которых относится свертывание крови. Надо полагать, что подобное изменение вызывает и словесный сигнал о боли.

В некоторых исследованиях после установления исходной скорости свертывания крови говорили испытуемому: «Будет больно» или «Даю ток» — во всех случаях наступало ускорение свертывания крови (табл. 58).

Т а б л и ц а 58

Изменение свертывания крови при употреблении слов, сигнализирующих о боли

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
1953 г. 9 декабря	15 час. 10 мин.	Исходная величина	1'40"—2'50"	Испытуемый В. впервые на опыте
	15 » 20 »	Слова «будет больно»	0'55"—2'00"	
	15 » 50 »	Повторное определение	1'30"—2'35"	
11 »	10 » 50 »	Исходная величина	1'40"—3'15"	Испытуемый А. впервые на опыте
	11 » 00 »	М-180	1'40"—3'20"	
	11 » 20 »	Слова «даю ток»	0'50"—2'50"	
	12 » 30 »	Электрическое раздражение 10 сек.	0'45"—2'40"	
	12 » 40 »	Повторное определение	1'35"—3'00"	
1954 г. 19 декабря	14 » »	Исходная величина	1'35"—3'00"	Испытуемый И.
	14 » 05 »	Слова «будет больно»	0'55"—2'25"	
	14 » 20 »	Повторное определение	1'40"—3'00"	
19 декабря	15 » 20 »	Исходная величина	1'25"—2'45"	Испытуемый И.
	15 » 25 »	Слова «будет больно»	0'45"—2'00"	
	15 » 40 »	Повторное определение	1'15"—2'30"	

В некоторых опытах мы после слов, сигнализирующих о боли, применяли болевое раздражение пидукционным током. Это раздражение вызывало примерно такое же ускорение свертывания крови, как и словесный сигнал о боли.

Однако, если в эксперименте слова «даю ток» не сочетать иногда с болевым раздражением, то они начинают вызывать меньший эффект и наконец перестают играть конкретную сигнальную роль в данном эксперименте. Иначе говоря, происходит угасание сигнального значения этих слов, когда неоднократно произнесенные они не сочетаются с каким-либо болевым ощущением (табл. 59).

Т а б л и ц а 59

Протокол опыта от 14 ноября 1953 г.

Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее число тромбоцитов
15 час. 05 мин.	Исходная величина	1'20"—2'35"	290 160
15 » 10 »	M-180+электрическое раздражение	—	—
15 » 20 »	То же	—	—
15 » 30 »	» »	0'55"—2'15"	406 640
15 » 40 »	M-180	0'50"—2'00"	463 760
15 » 50 »	Слово «метроном»	1'10"—2'20"	264 240
16 » 00 »	Слова «даю ток»	0'50"—2'00"	511 200
16 » 10 »	» » »	0'45"—2'10"	574 420
16 » 20 »	» » »	0'50"—2'05"	—
16 » 30 »	» » »	1'15"—2'10"	407 040
16 » 40 »	» » »	1'25"—2'40"	212 280
16 » 50 »	» » »	1'25"—2'30"	212 280
17 » 00 »	Повторное определение . . .	1'25"—2'10"	198 500

В опытах, протокол одного из которых приведен, длительное повторение слов «даю ток» без применения электрического раздражения приводит к тому, что эти слова перестают вызывать ускорение свертывания крови и изменение числа тромбоцитов.

Необходимо отметить, что при применении безусловных и условных раздражителей, при замене их словесным обозначением или при употреблении слов «будет больно», мы неизменно наряду с ускорением свертывания крови наблюдали зрачковый рефлекс — столь характерный при боли.

Полученные нами данные побудили нас предпринять дальнейшие исследования, что и было осуществлено совместно с нашей сотрудницей Т. Н. Горшковой.

Вырабатывался прочный условный рефлекс на звук метронома, который затем заменялся словом «метроном». Убедившись, что слово «метроном» вызывает соответствующую условнорефлекторную реакцию, т. е. ускорение свертывания крови, вслед за ним употреблялись сходные по звучанию слова «метрострой», «метрополь», «микротом», «микроскоп», «метр» и др.

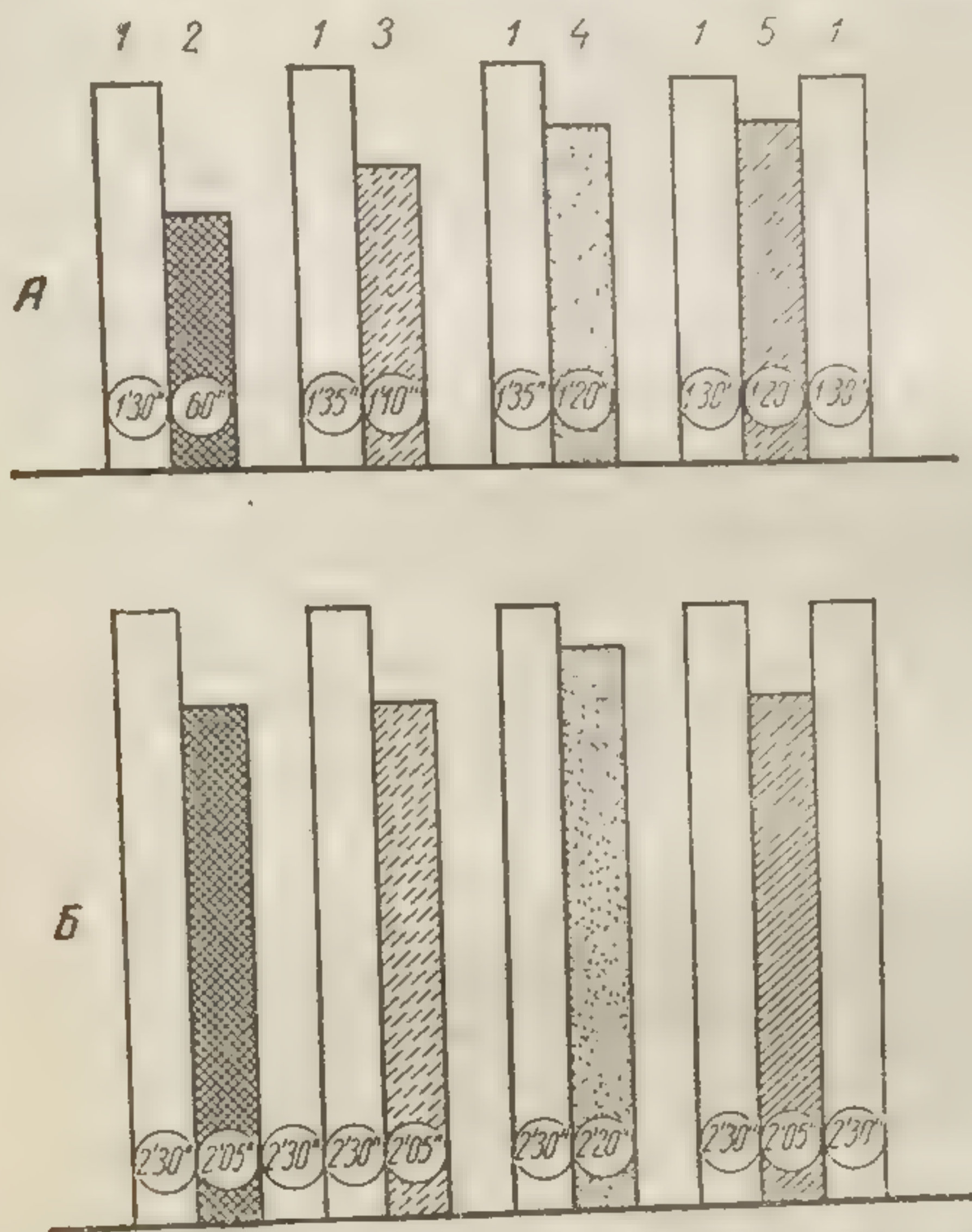


Рис. 39. Изменение скорости свертывания крови при замене слова «метроном» сходными по звучанию словами.

Скорость свертывания до какого-либо воздействия (1), то же при действии условного раздражителя — «метронома» (2), то же после слова «метроном» (3), то же после слова «метрострой» (4), то же после слова «метрополь» (5). Начало свертывания (А), конец свертывания (Б).

В литературе имеется лишь небольшое количество работ (Л. А. Шварц, 1954 и др.), направленных на изучение условнорефлекторных реакций при замене словесного условного раздражителя словами, сходными по звучанию или по смыслу.

В наших опытах во всех случаях сходные слова вызывали ускорение свертывания крови, как и слово «метроном» (рис. 39). Это видно из приводимых ниже двух протоколов исследований (табл. 60).

Наши дополнительные попытки добиться у испытуемых различения слов, имея при этом в виду конечную реакцию, не увенчались успехом.

Таблица 60

Ускорение свертывания крови при замене слова «метроном» словами, сходными по звучанию

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Примечание
1954 г. 22 октября	15 час. 30 мин.	Исходная величина . . .	1'30"—2'30"	Испытуемый Р.
	15 » 32 »	М-180 + электрическое раздражение	—	
	15 » 40 »	То же	—	
	15 » 50 »	» »	—	
	16 » 00 »	М-180	0'55"—2'05"	
	16 » 10 »	Повторное определение	1'35"—2'30"	
	16 » 13 »	Произнесение слова «метроном»	1'10"—2'05"	
	16 » 40 »	Повторное определение	1'35"—2'30"	
	16 » 43 »	Произнесение слова «метрострой»	1'20"—2'17"	
	17 » 10 »	Повторное определение	1'30"—2'27"	
	17 » 33 »	Произнесение слова «метрополь»	1'20"—2'30"	
	17 » 50 »	Повторное определение	1'30"—2'30"	
25 октября	11 » 35 »	Исходная величина . . .	1'30"—2'30"	Испытуемый К.
	11 » 40 »	М-180 + электрическое раздражение	—	
	11 » 50 »	То же	—	
	12 » 00 »	» »	—	
	12 » 10 »	» »	—	
	12 » 20 »	М-180	1'05"—2'05"	
	12 » 35 »	Повторное определение	1'15"—2'15"	
	12 » 45 »	» »	1'30"—2'20"	
	12 » 50 »	Слово «метроном» . . .	1'10"—2'05"	
	13 » 10 »	Повторное определение	1'20"—2'00"	
	13 » 20 »	» »	1'30"—2'20"	
	13 » 25 »	Слово «микрофон» . . .	1'17"—2'00"	
	13 » 40 »	Повторное определение	1'30"—2'30"	
	14 » 00 »	» »	1'30"—2'30"	
	14 » 10 »	Слово «мегафон» . . .	1'15"—2'05"	
	14 » 25 »	Повторное определение	1'27"—2'30"	

Интерес представляет то обстоятельство, что даже в том случае, когда исследуемый замечал и указывал на то, что произнесено неправильное слово, ускорение свертывания все равно наступало. Это обстоятельство побудило нас каждому исследованию предпосылать словесную инструкцию следующего содержания: «Кроме слова «метроном», будут сказаны и другие слова, слушайте внимательно».

Введение подобной инструкции в ход опыта не внесло изменений (табл. 61).

Т а б л и ц а 61

Протокол № 21 от 18 ноября 1954 г.

Время	Воздействие	Начало и конец свер- тывания
12 час. 20 мин.	Исходная величина	1'30"—2'40"
12 » 23 »	M-180+электрическое раз- дражение	—
12 » 35 »	То же	—
12 » 45 »	» »	—
12 » 50 »	» »	1'00"—1'50"
13 » 10 »	Повторное определение . . .	1'30"—2'30"
13 » 15 »	Инструкция. Произнесение слова «метроном»	1'15"—2'15"
13 » 50 »	Повторное определение . . .	1'30"—2'35"
13 » 53 »	Произнесение слова «микро- скоп»	1'15"—2'15"
14 » 10 »	Повторное определение . . .	1'35"—2'40"
15 » 15 »	Произнесение слова «метро- ном»	1'20"—2'15"
15 » 30 »	Повторное определение . . .	1'33"—2'30"
15 » 34 »	Произнесение слова «метро- ном»	1'13"—2'10"
15 » 50 »	Повторное определение . . .	1'30"—2'40"

Как видно из приведенного протокола, во всех случаях наступает ускорение свертывания крови.

Опрос испытуемых выявил новое обстоятельство, оказавшееся весьма существенным для хода исследований. Испытуемая сказала: «Как только вы начинаете произносить слово, я думаю, что вы скажете метроном». Видимо, в силу этого обстоятельства предваряющая внутренняя речь обуславливает условнорефлекторную реакцию изменения свертывания крови. Теперь, когда условнорефлекторная реакция уже началась, осознание испытуемым звучания слова иного смыслового значения уже не может повлиять на ход процесса, что не наблюдается при так называемых произвольных актах, когда начавшийся процесс почти на любом этапе может быть приостановлен. Такая особенность протекания свертывания крови, вероятно, может быть обусловлена ферментативным «цепным» характером наступающих при этом превращений. Поэтому процесс свертывания крови, начавшись, идет до конца, хотя вызвавшая его причина может быть устранена.

Различения слов удалось добиться лишь после того, как перед произнесением соответствующего слова испытуемый предупреждался о том, что будет произнесено правильное или неправильное слово (табл. 62).

Таблица 62

Протокол № 24 от 22 октября 1954 г.

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
14 час. 05 мин.	Исходная величина	1'30"—2'30"
1 » 10 »	М-180+электрическое раздражение	—
14 » 20 »	То же	—
14 » 30 »	» »	—
14 » 40 »	» »	—
14 » 50 »	» »	1'00"—2'10"
15 » 05 »	Исходная величина	1'40"—2'35"
15 » 10 »	Произнесение слова «метроном»	1'15"—2'15"
15 » 30 »	Исходная величина	1'30"—2'35"
15 » 35 »	Инструкция. Произнесение слова «микротом»	1'30"—2'25"
16 » 10 »	Исходная величина	1'30"—2'25"
16 » 20 »	Инструкция. Произнесение слова «метроном»	1'20"—2'20"
16 » 50 »	Исходная величина	1'30"—2'30"
16 » 55 »	Инструкция. Произнесение слова «микротом»	1'40"—2'40"
17 » 15 »	Исходная величина	1'40"—2'30"
17 » 20 »	Произнесение слова «метроном»	1'20"—2'20"
17 » 40 »	Исходная величина	1'45"—2'40"

Приведенный выше материал, нам кажется, с несомненностью свидетельствует об одном чрезвычайно важном обстоятельстве. Испытуемый является активным участником исследования, куда он может вносить свои «поправки». Поэтому при любых исследованиях человека это обстоятельство должно строго учитываться.

Эти исследования еще раз свидетельствуют об активном характере взаимодействия человека с внешней средой, чего мы не наблюдаем в животном мире.

Следующая серия исследований была построена на принципе применения слов, имеющих определенную смысловую общность. В этих исследованиях условным раздражителем было зажигание лампочки, что сопровождалось болевым раз-

дражнием. После того как был прочно выработан условный рефлекс, условный раздражитель заменялся его сл. весным выражением словом «лампочка». Слово «лампочка» вызывало условнорефлекторное изменение времени свертывания крови. В дальнейшем вслед за словом «лампочка» через определенный интервал времени произносились слова «фонарь» и «свет». Во всех случаях употребление этих слов сопровождалось изменением свертывания крови. В этих исследованиях, в отличие от предыдущих, различие слов, сходных по звучанию, происходило в большинстве случаев. Слово «свист», произнесенное после слова «свет», не вызывало какого-либо заметного изменения времени свертывания крови.

Приведем один из протоколов этих наблюдений. У испытуемого выработан прочный условный рефлекс на зажигание лампочки (табл. 63).

Т а б л и ц а 63

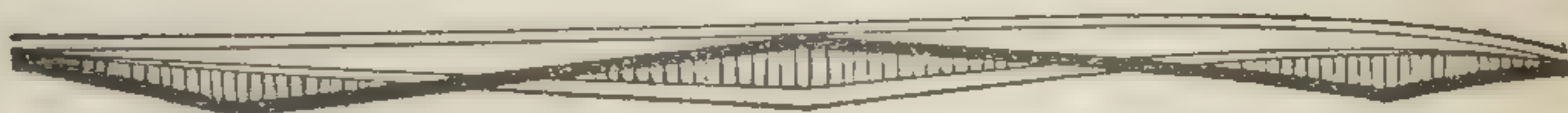
Протокол № 41 от 23 марта 1955 г.

Время	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания
14 час. 10 мин.	Исходная величина	1'15"—2'00"
14 » 13 »	Произнесение слова «лампочка»	0'50"—1'30"
14 » 30 »	Повторное определение	1'20"—2'05"
14 » 33 »	Произнесение слова «фонарь»	0'50"—1'45"
14 » 45 »	Повторное определение	1'10"—2'00"
14 » 48 »	Произнесение слова «свет»	0'50"—1'35"
15 » 00 »	Повторное определение	1'15"—2'05"
15 » 05 »	Произнесение слова «свист»	1'15"—2'05"
15 » 25 »	Повторное определение	1'15"—2'00"

Возможно, что дифференцировка слов в настоящих исследованиях обусловлена сложным активным взаимодействием двух и более анализаторов.

Итак, условнорефлекторная регуляция свертывания крови у человека с несомненностью показывает, что происходящая в процессе эволюции кортикализация функций в равной мере охватывает процессы филогенетически молодые и более древние. Совершенная условнорефлекторная регуляция свертывания крови показывает глубокое влияние высшего отдела центральной нервной системы на птимальные биохимические процессы, протекающие в организме.

Наконец, филогенетически молодая вторая сигнальная система оказывает регулирующее влияние на свертывание крови, т. е. на филогенетически древний и биохимически сложный процесс.



ГЛАВА XVII

ИЗМЕНЕНИЕ СКОРОСТИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Усиленной мышечной деятельности предшествует, а затем и сопровождает ее интенсивное функционирование разных систем органов, в том числе и системы крови. Наступают заметные изменения ее морфологического состава и физико-химических свойств.

Довольно детальному изучению подвергнуты морфологические изменения в крови, особенно лейкоцитов. После предложения Гравитца (E. Gravitcz, 1911) называть изменения белой крови, наступающие под влиянием мышечной деятельности, миогенным лейкоцитозом, изучению этого явления было посвящено большое количество работ. Вскоре Н. Д. Либеров (1914), а затем и М. Г. Курлов (1914) констатируют наличие не только количественных, но и качественных изменений белой крови — наступление лимфоцитоза после мышечной деятельности.

Подробное изучение миогенного лейкоцитоза является заслугой А. П. Егорова. Исследованиями А. П. Егорова (1925, 1926 и др.), а затем и многих других установлена закономерно изменяющаяся картина белой крови и фазовый характер этих изменений. Согласно имеющимся данным, под влиянием интенсивной мышечной деятельности наблюдается лейкоцитоз с характерным изменением формулы в три фазы: первая фаза — лимфоцитарная, вторая — нейтрофильная и третья — интоксикационная.

Первая фаза — лимфоцитарная — наблюдается непосредственно после работы и характеризуется резким лимфоцитозом, достигающим до 50% и выше к исходному количеству лимфоцитов, и сравнительно небольшим лейкоцитозом (до 30% к исходному количеству лейкоцитов). Наступает нейтрофилопения и эозинофилопения.

Сдвига влево нейтрофилов никогда не наблюдается.

Вторая фаза — нейтрофильная — начинается либо после первой фазы, либо сразу после интенсивной мышечной дея-

тельности. Эта фаза характеризуется резкой нейтрофилией со сдвигом влево и абсолютной эозинофилией. Наступает резко выраженный лейкоцитоз, а также относительная и абсолютная лимфопения. Лимфопения тем резче выражена, чем больше мышечное напряжение. Иногда лимфопении предшествует кратковременный лимфоцитоз.

Третья фаза — интоксикационная — наблюдается после длительных и тяжелых мышечных напряжений. Эта фаза принципиально не отличается от второй фазы, являясь только исключительно резким ее выражением, и характеризуется нарастающей нейтрофилией, с резким сдвигом влево. Появляются клетки явно дегенеративного типа: нейтрофилы с дегенеративным ядром (Шиллинг) или с дегенеративного типа зернистостью (Пегели), а также гетеропластические формы неправильно созревших клеток, как, например, голубоватые нейтрофилы и лимфолейкоциты.

Установлена связь многократного лейкоцитоза со степенью тренированности: чем ниже тренированность, тем резче выражены изменения в картине белой крови.

А. П. Егоров и другие исследователи на основе анализа полученного материала приходят к выводу, что первая фаза является следствием перераспределительного лейкоцитоза, а наступление второй фазы обусловлено раздражением костного мозга, хотя прямых данных, подтверждающих последнее предположение, не представлено.

Некоторые данные имеются в работе В. А. Иванова, М. И. Сапрохина, Г. Н. Чекулаева (1950), которые вели наблюдения над тремя лицами после 10-километрового лыжного пробега. Ими отмечается усиление функции лейкопоэтической ткани костного мозга, выразившееся в увеличении числа ретикулоэндотелиальных и плазматических клеток и промиелоцитов и отчасти миелообластов. Со стороны эритропоэтической ткани костного мозга отмечено усиление созревания эритробластов.

Исследованиями М. С. Тинкер и И. З. Бернштейна (1926), И. М. Карасикова и С. И. Романова (1928), А. И. Крестовникова, А. Борчаниновой, А. Корякиной, Н. Ложкиной, П. Назаровой и С. Черкасова (1928), Д. Е. Розенблюм и К. С. Мендюк (1928), М. Д. Чиркина (1928, 1931), Л. Ф. Ларионова (1928), Р. М. Перлина (1930), А. П. Муратовой, Е. А. Плевако и Н. П. Дедовой (1930), Голованова, Корнеева, Шестакова (1934), С. В. Шестакова (1938), Е. В. Семеновской (1939), А. Д. Лантоша (1935), К. В. Кошлакова (1940) и других показано наступление многократного лейкоцитоза под влиянием мышечной деятельности при всех видах спорта. Показана также зависимость между интенсивностью мышечной деятельности, степенью тренированности спортсмена и изменениями белой крови. В последнее время Ю. И. Цыганкова (1955) представила

материал о появлении в крови клеток Гумирехта — Боткина при мышечной деятельности и о их связи с тренированностью.

Что же касается красной крови, то, как отмечает А. П. Егоров (1925), кратковременная мышечная деятельность приводит к эритроцитозу, а длительная — к эритропении.

Наблюдаемые изменения картины красной крови он связывает со степенью тренированности, полагая, что у плохо тренированного спортсмена эритропения может наступать гораздо раньше. В полном противоречии с утверждениями А. П. Егорова находятся исследования Г. П. Руднева, И. З. Бернштейна (1931), М. И. Шполянского (1941), согласно которым количество эритроцитов не подвергается заметным изменениям после бега на 100 и 500 метров, прыжков и метания гранат или под влиянием игры в футбол, волейбол, а также и бокса.

По данным К. А. Дрягина, Н. В. Инюшкиной, О. И. Дрягиной и А. М. Макеевой (1928), после лыжного пробега на 24,65 км у 66% участников количество ретикулоцитов увеличилось в среднем на 107%. У 21% количество ретикулоцитов уменьшилось, сменившись после трехчасового отдыха заметным нарастанием.

Не внесли ясности довольно подробные исследования К. И. Семеновой (1939), изучавшей влияние гимнастики, баскетбола, ходьбы на лыжах и военизированного пешего похода на количество эритроцитов и эритропоэтическую деятельность костного мозга. Согласно приводимым данным, количество эритроцитов во всех случаях увеличивается лишь на 0,3 миллиона (в пределах возможной ошибки). Количество же ретикулоцитов под влиянием гимнастических упражнений не изменяется: после ходьбы на лыжах на 5 км увеличивается вдвое, а после военизированного лыжного похода уменьшается. А результаты наблюдения над баскетболистами настолько противоречивы, что автор лишен возможности сделать какие-либо выводы.

Между тем Л. Д. Лантош, М. С. Лаптева-Попова и С. Л. Ротинян (1934), изучив колебания состава крови после мышечной деятельности до отказа (приседание при темпе 30—40 раз в мин.), пришли к заключению, что во всех случаях наступает уменьшение количества эритроцитов на 10—25%, нарастает содержание гемоглобина на 4—20% и увеличивается количество ретикулоцитов на 50—120%. Падение количества эритроцитов у большинства испытуемых наступает уже через 3—5 минут после начала работы. У тех же лиц, которые были способны совершать работу в течение 40 минут и более, после окончания работы наступает кратковременный подъем количества эритроцитов.

Таким образом, в отношении динамики красной крови — эритроцитов и ретикулоцитов, после интенсивной мышечной деятельности ясности до настоящего времени не имеется.

Имеющиеся противоречия возникают в первую очередь из-за применения разных методик исследования.

Изменения морфологического состава крови в условиях эксперимента над животными при мышечной деятельности наблюдали А. Н. Круглый, В. В. Петровский, Ю. П. Федотов, Е. П. Черешкевич (1935), Г. С. Беленький (1950) и др.

Однако изучение морфологического состава крови протекало несколько однобоко. Почти все внимание исследователей было уделено лейкоцитам и отчасти эритроцитам. Что же касается количественных и качественных изменений тромбоцитов, то они остались вне их поля зрения. Между тем количественные и качественные сдвиги этой группы форменных элементов крови, как будет нами в дальнейшем показано, представляют несомненный интерес.

Свертывание крови и тромбоциты при мышечной деятельности. Одним из первых исследований, посвященных изучению динамики свертывания крови и тромбоцитов, является работа Н. Братчикова (1938).

Испытуемым предлагалось поднимать груз, подвешенный к веревке, перекинутой через блок. Эта работа производилась до отказа. Испытуемых было 33 человека — кочегары поездов. После работы у 28 исследуемых наступило ускорение свертывания крови, у 2 замедление и у 3 время свертывания крови не изменилось. Подсчет тромбоцитов не дал определенных результатов.

В отношении изменения количества тромбоцитов имеются наблюдения К. А. Дрягина, Н. В. Инюшкиной, А. М. Мокеевой (1928), показавших, что после лыжного пробега на дистанцию 24,65 км количество тромбоцитов увеличивается. После 3-часового отдыха их количество несколько понижается, но все еще остается выше исходного. В. А. Иванов, М. И. Сапрохин, Г. Н. Чекулаев (1950) у испытуемых, совершивших 10-километровый лыжный пробег, не обнаружили каких-либо изменений в количестве тромбоцитов. Таким образом, имеющаяся литература не только немногочисленна, но и противоречива.

Нами было принято решение изучить свертывание крови, а также количественные и качественные изменения тромбоцитов при интенсивной мышечной деятельности.

При принятии этого решения мы исходили из уже высказанного нами предположения о наличии защитного компонента двигательного акта филогенетически сложившегося в виде единого нервно-мышечного процесса.

Изучение свертывания крови и его компонентов как важнейшего защитного приспособления организма в условиях максимальных мышечных напряжений дало бы возможность ответить на поставленный вопрос. Кроме того, накопленный материал может восполнить пробел, имеющийся в литературе,

об изменениях состава и свойств крови при интенсивной мышечной деятельности.

После кратковременной интенсивной мышечной деятельности (бег на 100—800 м, плавание на 100—200 м), по данным обследования, у 104 юных спортсменов наступает ускорение свертывания крови и тромбоцитоз. Приведем данные части обследованных (табл. 64).

Таблица 64

Изменение скорости свертывания крови и количества тромбоцитов после кратковременного мышечного напряжения

Испытуемые	До соревнования		После соревнования		% увеличения тромбоцитов после соревн.
	начало и конец свертывания	количество тромбоцитов	начало и конец свертывания	количество тромбоцитов	
Е-ов	1'30"—4'00"	257 200	0'50"—2'30"	394 800	53
П-ов	1'35"—2'50"	297 600	1'00"—2'10"	576 000	90
Х-ов	1'35"—2'45"	435 120	0'45"—2'05"	613 720	41
С-ова	1'35"—3'45"	170 840	0'50"—1'40"	494 000	188
И-на	1'40"—3'10"	252 560	0'35"—2'30"	475 000	188
О-ва	1'50"—3'15"	185 600	0'45"—1'50"	388 020	109
К-ян	1'45"—2'30"	—	0'50"—1'40"	—	—
З-ина	1'20"—2'30"	345 800	0'50"—2'15"	551 760	59
К-ва	1'25"—2'35"	168 820	0'55"—2'15"	268 160	58
Ш-ова	1'50"—3'40"	187 380	0'35"—1'55"	—	—
К-на	1'45"—3'30"	211 500	0'45"—2'20"	419 260	98
Р-ин	1'40"—3'10"	327 000	0'35"—1'55"	541 350	65
Х-ов	1'10"—2'05"	216 000	0'35"—1'15"	383 560	77
Б-ов	1'30"—3'00"	281 400	0'40"—1'55"	521 160	88
Р-ов	1'30"—2'50"	291 160	0'45"—2'00"	476 960	63
М-ов	1'05"—1'55"	341 880	0'45"—2'00"	662 200	93
К-ов	2'10"—4'30"	182 580	0'45"—2'25"	475 600	160
С-на	2'05"—3'35"	248 920	0'45"—1'15"	454 080	82
С-ов	1'45"—3'05"	234 300	0'40"—1'55"	467 460	99

Влияние длительного мышечного напряжения на свертывание крови и количество тромбоцитов изучалось у участников велогонок юношей и взрослых спортсменов. У всех 58 юношей 16—18 лет после велогонок на 50 км наблюдалось резкое ускорение свертывания крови и тромбоцитоз. При среднем исходном количестве в 250 855 число тромбоцитов увеличилось до 452 515 в среднем, т. е. на 80%.

У взрослых мастеров спорта после велогонки на ту же дистанцию также наблюдался тромбоцитоз. Количество тромбоцитов, равное в среднем 205 433, увеличилось на 35,6% и составило 278 813.

В итоге становится очевидным, что мышечные акты разной продолжительности сопровождаются ускорением свертывания крови и выраженным тромбоцитозом.

В литературе появились данные, подтверждающие наши наблюдения о наступлении ярко выраженного тромбоцитоза при физической работе (K. Ressler, H. Egli, R. Wachholder, 1957).

Из приведенного нами материала с несомненностью следует, что интенсивная мышечная деятельность разной продолжительности и в различных условиях неизбежно сопровождается ускорением свертывания крови и тромбоцитозом.

Биологическое значение готовности крови ускоренно свертываться заключается в предварительной мобилизации защитного процесса в случае повреждения организма.

Итак, свертывание крови является неременным защитным компонентом мышечного акта.

Миогенный тромбоцитоз. Количественные и качественные изменения тромбоцитов при мышечной деятельности почти не исследовались. Имеется лишь одна работа (Isaacs, Gordon, 1924), где констатируется появление в крови участников марафонского бега кровяных пластинок, размером больше нормальных, с отдельными гранулами в прозрачной протоплазме.

В отличие от них Какури (S. Cassiri, 1927) отмечает значительное уменьшение количества тромбоцитов после утомления.

Изучение количественных сдвигов тромбоцитов, а также тромбоцитограмм у 10 юных спортсменов показало, что при кратковременной мышечной деятельности наступает резкое увеличение количества тромбоцитов без заметного изменения в тромбоцитограмме (табл. 65).

Таблица 65

Тромбоцитограмма после кратковременной мышечной деятельности

Взятие крови	Тромбоцитограмма			
	до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4,0 μ
До соревнования . .	53,5	37	9,5	0
После финиша . . .	55,6	35,1	9,3	0

После же длительной интенсивной мышечной деятельности тромбоцитоз сопровождается изменениями в тромбоцитограмме. Эти изменения характеризуются как сдвигом в сторону крупных форм, так и появлением крупных пластинок размером 4 μ —7 μ (табл. 66).

Таблица 66

Изменение тромбоцитограммы после велогонок

Время определения	Тромбоцитограмма			
	до 2,5 μ	от 2,5—3,5 μ	от 3,5—4,0 μ	выше 4 μ
До соревнования . . .	47,0	36,2	16,8	0
После финиша . . .	9,5	33,5	43,4	13,6

Данные, полученные в течение нескольких лет при изучении участников велогонок на спартакиадах школьников, полностью совпадают между собой с той лишь разницей, что сдвиг в сторону крупных форм иногда был менее ярко выражен. Приведем некоторые индивидуальные данные участников соревнований (табл. 67).

Из накопленного нами материала следует, что при интенсивной моторной деятельности наряду с другими изменениями наступают количественные и качественные изменения тромбоцитов. Эти изменения нами описаны впервые и названы **миогенным тромбоцитозом**. Он имеет фазовый характер. В настоящее время довольно четко вырисовываются две фазы: фаза тромбоцитоза, когда происходят только количественные изменения, и следующая за ней фаза крупных форм, характеризующаяся изменениями в тромбоцитограмме.

Первая фаза, т. е. увеличение количества тромбоцитов, как мы полагаем, связана с рефлекторным перераспределением крови, наступающим в начале работы. Если мышечная деятельность кратковременная, то изменения в деятельности системы крови ограничиваются перераспределительными процессами. При длительной и мощной работе к организму в целом и к системе крови предъявляются повышенные требования. В этом случае наряду с другими изменениями наступает следующая — вторая фаза миогенного тромбоцитоза, характеризующаяся усиленным тромбоцитопозом. Изменения в тромбоцитограмме в эту фазу характеризуются либо сдвигом в сторону крупных форм, либо одновременно с ним появлением более крупных пластинок. Последнее, по нашему мнению, демонстрирует исключительное напряжение деятельности кроветворных органов.

В том, что в данном случае имеет место сильное раздражение кроветворных органов, можно убедиться при сопоставлении тромбоцитограммы, ретикулоцитограммы и лейкоцитограммы (табл. 68).

Как видно из приведенной таблицы, количественное изменение форменных элементов крови сопровождается сдвигами в их формуле в сторону молодых форм, что является следствием раздражения кроветворных органов.

Таблица 67

Изменение количества тромбоцитов и тромбоцитограммы у юных велогонщиков при соревновании на 50 и 75 км

Фамилии участни- ков	Когда произведено определение	Общее число тромбо- цитов	Тромбоцитограмма			
			до 2,5 μ	2,5— 3,5 μ	3,5— 4,0 μ	больше 4 μ
О-ов	Исходные данные	240 480	74	22	4	—
	После велогонки на 50 км	485 980	47	43	10	—
	Через 24 часа	258 500	39	43	15	3
	После велогонки на 75 км	515 000	41	35	20	4
	Через 24 часа	426 550	34	42	22	2
Ф-ов	Исходные данные	225 400	72	23	5	—
	После велогонки на 75 км	341 250	33	35	29	2
	Через 24 часа	350 740	47	40	11	2
М-ин	Исходные данные	229 240	65	30	5	—
	После велогонки на 50 км	503 990	25	45	22	8
	Через 24 часа	275 520	61	33	6	—
Г-ин	Исходные данные	156 960	63	30	7	—
	После велогонки на 50 км	387 860	57	31	10	2
	Через 24 часа	192 700	58	26	5	1
К-ко	Исходные данные	212 520	77	20	3	—
	После велогонки на 50 км	501 400	46	42	10	2
	Через 24 часа	132 090	36	45	13	6
Р-ко	Исходные данные	145 860	70	28	2	—
	После велогонки на 50 км	260 400	42	36	14	8
	Через 24 часа	146 880	65	33	2	—
К-ов	Исходные данные	212 800	65	27	8	—
	После велогонки на 50 км	316 800	33	39	15	3
	Через 24 часа	580 000	48	33	15	4
Х-ов	Исходные данные	177 560	70	25	5	—
	После велогонки на 50 км	270 000	49	35	14	2
	Через 24 часа	141 600	60	30	8	2
Д-ва	Исходные данные	313 820	69	30	1	—
	После велогонки на 25 км	463 080	64	31	5	—
	Через 24 часа	201 160	39	37	17	7

Изменение в морфологической картине крови юных велосипедистов

Фамилия	Когда произведено определение	Тромбоциты						Ретикулоциты на 1000 эритроцитов	Лейкоциты						
		общее число					общее число		по Шиллингу						
			до 2,5 м	2,5-3,5 м	3,5-4,0 м	выше 4 м			Ю	II	С	Л	М	О	Б
О-ов	Исходные данные	240 480	74	22	4	—	7	9100	0,5	2,5	41,5	50	3	2,5	—
	После велогонки на 50 км	485 980	47	43	10	—	9	8200	0,5	2,5	67,5	23	6,5	—	—
	Через 24 часа	258 500	39	43	15	3	2	6100	0,5	3	60,5	34,5	1	—	0,5
	После велогонки на 75 км	515 000	41	35	20	4	14	12 800	—	3	73,5	18	4	1,5	—
	Через 24 часа	426 550	34	42	22	2	9	8600	—	2	44,5	50	2,5	1	—
Ф-ов	Исходные данные	225 400	72	23	5	—	5	6300	0,5	4	40,5	45,5	3	0,5	—
	После велогонки на 75 км	341 250	33	36	29	2	14	21 200	0,5	3	75,5	16,5	4,5	—	—
	Через 24 часа	350 740	47	40	11	2	10	5200	—	2	45,5	47,5	5	—	—
М-ин	Исходные данные	229 240	65	30	5	—	4	5500	—	2	49	42	4	3	—
	После велогонки на 50 км	503 990	25	45	22	8	8	12 700	0,5	7	63,5	24,5	4,5	—	—
	Через 24 часа	276 520	61	33	6	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—
Г-ин	Исходные данные	156 960	63	30	7	—	4	6300	—	—	55	37	7	1	—
	После велогонки на 50 км	387 960	57	31	10	2	8	18 200	—	1	80	12	6	1	—
	Через 24 часа	192 700	58	36	5	1	6	6600	—	4	55	32	8	1	—

Продолжение

Фамилия	Когда произведено определение	Тромбоциты						Ретикулоциты на 1000 эритроцитов	Лейкоциты								
		общее число					Ретикулоциты на 1000 эритроцитов		общее	по Шиллингу							
			до 2,5 м	2,5-3,5 м	3,5-4,0 м	выше 4 м				Ю	II	С	Л	М	О		

После велогонки	Через 24 часа	276 520	61	33	6	—	5								
У мн	Исходные данные	156 960	63	30	7	—	4	6300							
	После велогонки на 50 км	387 960	57	31	10	2	8	18 200							
	Через 24 часа	192 700	58	36	5	1	6	6600	1	55	37	6	1	1	
									4	80	1	6	1	1	
										55	32	8	1	1	

Продолжение

Фамилия	Когда произведено определение	Тромбоциты						Ретикулоциты на 1000 эритроцитов	Лейкоциты						
		общее число					по Шиллингу								
			до 2,5	3,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	выше 4 μ	общее число		Ю	II	С	Л	М	Э	В
К-ко	Исходные данные	212 520	77	20	3	—	5	6700	—	8	42	38	12	—	—
	После велогонки на 50 км	501 400	46	42	10	2	6	14 200	—	18	65	13	4	—	—
	Через 24 часа	132 090	36	45	13	6	5	6600	—	4	57	31	6	2	—
Р-ко	Исходные данные	145 860	70	28	2	—	7	7900	—	2	48	36	9	5	—
	После велогонки на 50 км	260 400	42	36	14	8	4	11 600	—	8	84	7	1	—	—
	Через 24 часа	146 880	65	33	2	—	1	5800	—	10	58	21	10	1	—
К-ов	Исходные данные	212 800	65	27	8	—	14	5000	—	4	39	47	7	3	—
	После велогонки на 50 км	316 800	33	49	15	3	9	7900	—	6	78	13	3	—	—
	Через 24 часа	580 000	48	33	15	4	20	5500	—	8	36	44	10	2	—
Х-ов	Исходные данные	177 560	70	25	5	—	4	4400	—	1	46	44	7	2	—
	После велогонки на 50 км	270 000	49	35	14	2	5	10 500	—	2	70	17	10	1	—
	Через 24 часа	141 600	60	30	8	2	6	3700	—	4	53	30	9	4	—
Д-ва	Исходные данные	313 820	69	30	1	—	4	8400	—	5	36,5	49	6,0	3,5	—
	После велогонки на 25 км	463 080	64	31	5	—	6	9500	—	7,5	64,5	23	4	1	—
	Через 24 часа	201 160	39	37	17	7	8	9700	—	5,5	55	37,0	2,5	—	—

В отношении миогенного тромбоцитоза необходимо отметить следующие обстоятельства: первое — после окончания соревнований или длительной тренировки не всегда одновременно со сдвигом тромбоцитограммы в сторону крупных форм появляются большие тромбоциты, они у некоторых спортсменов появляются через какой-то отрезок времени; второе — после 24-часового отдыха у части спортсменов тромбоцитограмма не возвращается к исходному состоянию и в крови еще сохраняются крупные формы тромбоцитов. Иногда через 24 часа наблюдается более резкий тромбоцитоз с ярким сдвигом в тромбоцитограмме; третье — повторные соревнования даже после 24-часового отдыха вызывают более резкие количественные и качественные изменения тромбоцитов.

Миогенный тромбоцитоз и возраст. С целью выяснить наличие возрастных особенностей протекания миогенного тромбоцитоза были проведены параллельные наблюдения над юношами 16—18 лет в количестве 29 человек и взрослыми мастерами спорта 23—27 лет — 13 человек при соревнованиях по велопробегу на 50 км.

Несмотря на различную квалификацию спортсменов, полученные данные вполне сопоставимы по следующим соображениям:

а) Все юноши, участники соревнований, имели значок ГТО I и II ступени и второй или третий юношеский разряд по велосипеду.

б) Среднее время прохождения дистанции у юношей составило 1 : 23' 33", у мастеров спорта 1 : 12' 15".

в) Одновременно с исследованием картины тромбоцитов нами проводилось изучение других элементов и свойств крови. Изучение картины белой крови (Т. Н. Горшкова) показало, что как для юношей, так и для взрослых характерно наступление второй фазы миогенного лейкоцитоза. Отличий в картине белой крови юношей и взрослых обнаружено не было.

Таким образом, если учесть, что юноши, участники соревнований, имели юношеский спортивный разряд по велоспорту, показали время прохождения 50-километровой дистанции, не сильно отличающееся от времени прохождения этой же дистанции мастерами спорта, и что характер миогенного лейкоцитоза у обеих групп однотипный, то можно прийти к заключению о высокой тренированности юношей, возможной в этом возрасте. В отношении однотипности сдвигов белой крови надо подчеркнуть, что А. П. Егоров и другие исследователи указывают на связь этих сдвигов со степенью тренированности. Чем меньше тренированность спортсмена, тем более выражены сдвиги в белой крови. То обстоятельство, что у юношей и мастеров сдвиги в лейкоцитарной формуле однотипны, говорит о достаточной тренированности первых.

Определение
тромбоцитограммы
количества т
тромбоцитов
в случаях
до 4 д.
После 50
увеличилось
теризуется о
появлении

Рис
спор

Циф

сменов по
4 д. У вз
но тромбо
ется, круп
у юношей
увеличени
изменения
наступает
теризующ
ственных
Следу
52 юнош
В это
хранялас
100 и 20

Определение исходного количества тромбоцитов и тромбоцитограмма показало, что у юношей и взрослых спортсменов количество тромбоцитов находится в пределах нормы. Тромбоцитограмма также была в пределах нормы, только в отдельных случаях встречались единичные тромбоциты размером более 4 μ .

После 50-километровой гонки у юношей число тромбоцитов увеличилось в среднем на 45%. Их тромбоцитограмма характеризуется отчетливым сдвигом в сторону крупных форм и появлением больших тромбоцитов. Почти у всех юных спорт-

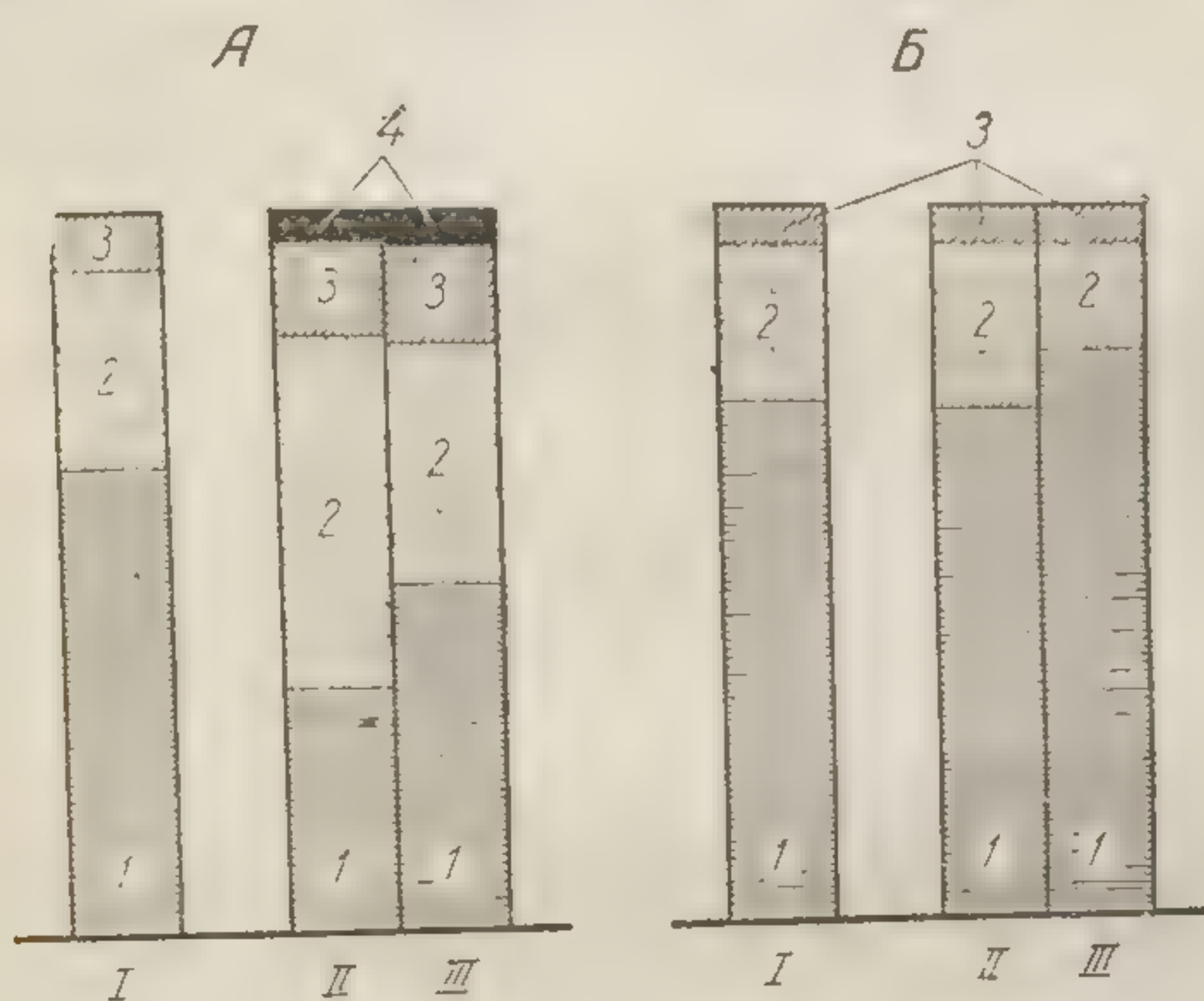


Рис 40. Тромбоцитограмма у юных (А) и взрослых (В) спортсменов до (I), сразу после велогонки на 50 км (II) и через 24 часа (III).

Цифры в столбиках обозначают размеры тромбоцитов, как на рис. 14

сменов появляются гигантские тромбоциты размером более 4 μ . У взрослых спортсменов также наступает тромбоцитоз, но тромбоцитограмма существенным изменениям не подвергается, крупные формы не появляются (рис. 40). Следовательно, у юношей наступают обе фазы миогенного тромбоцитоза, когда увеличение количества тромбоцитов сопровождается резкими изменениями в тромбоцитограмме. У взрослых же спортсменов наступает только первая фаза миогенного тромбоцитоза, характеризующаяся лишь количественными изменениями без существенных изменений в тромбоцитограмме.

Следующая серия наблюдений была проведена также над 52 юношами 16—18 лет и 11 мастерами спорта 23—29 лет. В этой серии наблюдений на соревнованиях у юношей сохранялась дистанция 50 км, а у мастеров дистанция равнялась 100 и 200 км.

После велогонки на 50 км у юношей, как всегда, наступал тромбоцитоз, причем количество тромбоцитов увеличивалось на 50%. В тромбоцитограмме наступал отчетливый сдвиг в сторону крупных форм; появлялись бледно окрашенные с нежной структурой гигантские тромбоциты, размером до 7—8 μ .

После 200-километрового велопробега у взрослых также наблюдался тромбоцитоз с незначительными сдвигами в тромбоцитограмме (табл. 69).

Возрастные особенности наблюдаются также при восстановлении наступивших сдвигов до исходного уровня. Время свертывания, как уже было отмечено, укорачивается как у юношей, так и у взрослых, причем степень укорочения примерно одинакова. Сроки же восстановления иные: у взрослых скорость свертывания возвращается к исходному состоянию через 1,5 часа, а у юношей — через 6 часов (рис. 41).

Что же касается тромбоцитограммы, то через 24 часа она у юношей не нормализуется (рис. 42).

Таким образом, характерной особенностью юношеского организма по сравнению с взрослым является более позднее возвращение к исходному состоянию сдвигов картины крови и ее свойств, наступивших под влиянием интенсивной мышечной

100 " 200 1.31

[illegible]

Таблица 69

Изменение количества тромбоцитов и тромбоцитограммы у мастеров спорта при соревновании на 100 и 200 км

Изменение количества Тромбоцитов		Тромбоциты					Лейкоциты							
Фамилия	Когда произведено определение	общее число	Тромбоциты				общее число	Ю	П	С	Л	М	Э	Б
			до 2,5 м	2,5— 3,5 м	3,5— 4 м	выше 4 м								
Б-ко	Исходные данные	141 210	76	24	—	—	6300	—	2	54	37	5	2	—
	После велогонки на 100 км	221 350	66	32	2	—	10 000	—	5	75	17	3	—	—
	Через 36 часов	146 020	68	26	6	—	5650	—	3,5	45,5	42,5	8	0,5	—
Б-ин	Исходные данные	220 500	62	34	4	—	5300	—	2,5	46,5	46,5	3,5	1	—
	После велогонки на 100 км	270 000	60	36	4	—	18 300	—	9	73,5	16	1,5	—	—
	Через 36 часов	185 630	76	23	1	—	7000	—	1	43,5	51,5	4	—	—
К-ов	Исходные данные	321 280	46	50	4	—	5600	—	1	57	3	7	2	—
	После велогонки на 200 км	347 040	45	47	8	—	17 000	—	8	80,5	9,5	2	—	—
	Через 72 часа	316 140	50	44	6	—	7300	—	2	50	34	10	4	—
К-ов	Исходные данные	323 680	48	44	8	—	6600	—	1,5	45	46	5	2,5	—
	После велогонки на 200 км	515 570	36	51	13	—	13 900	—	3	70,5	19,5	7	—	—
	Через 72 часа	440 380	52	40	8	—	6000	—	—	—	—	—	—	—
П-и	Исходные данные	182 910	81	16	3	—	5800	—	7	54,5	33,5	4	1	—
	После велогонки на 200 км	270 280	87	13	—	—	11 450	—	10,5	59,5	10,5	9,5	—	—
	Через 72 часа	190 400	90	10	—	—	7100	—	5,5	52	38	2	2,5	—
Л-в	Исходные данные	174 600	71	27	2	—	5400	—	4,5	41	43	8,5	3	—
	После велогонки на 200 км	280 240	77	20	3	—	13 700	—	11	70	13,5	5,5	—	—
	Через 72 часа	189 000	87	10	3	—	6300	—	4	46,5	37,5	6	6	—
О-в	Исходные данные	153 000	68	30	2	—	5100	—	2	51	35	6	6	—
	После велогонки на 50 км	184 800	65	30	5	—	19 200	—	9	76	11	4	—	—
	Через 24 часа	148 800	76	22	2	—	6500	—	4	58	33	4	1	—
С-п	Исходные данные	132 720	73	22	5	—	5500	—	2	51	38	5	4	—
	После велогонки на 50 км	285 000	72	24	4	—	6300	—	1	55	35	6	3	—
	Через 24 часа	155 840	80	16	4	—	4500	—	8	29	56	5	1	—

деятельности. Из этого, однако, не следует, что какая-либо связь между миогенным тромбоцитозом и тренированностью отсутствует.

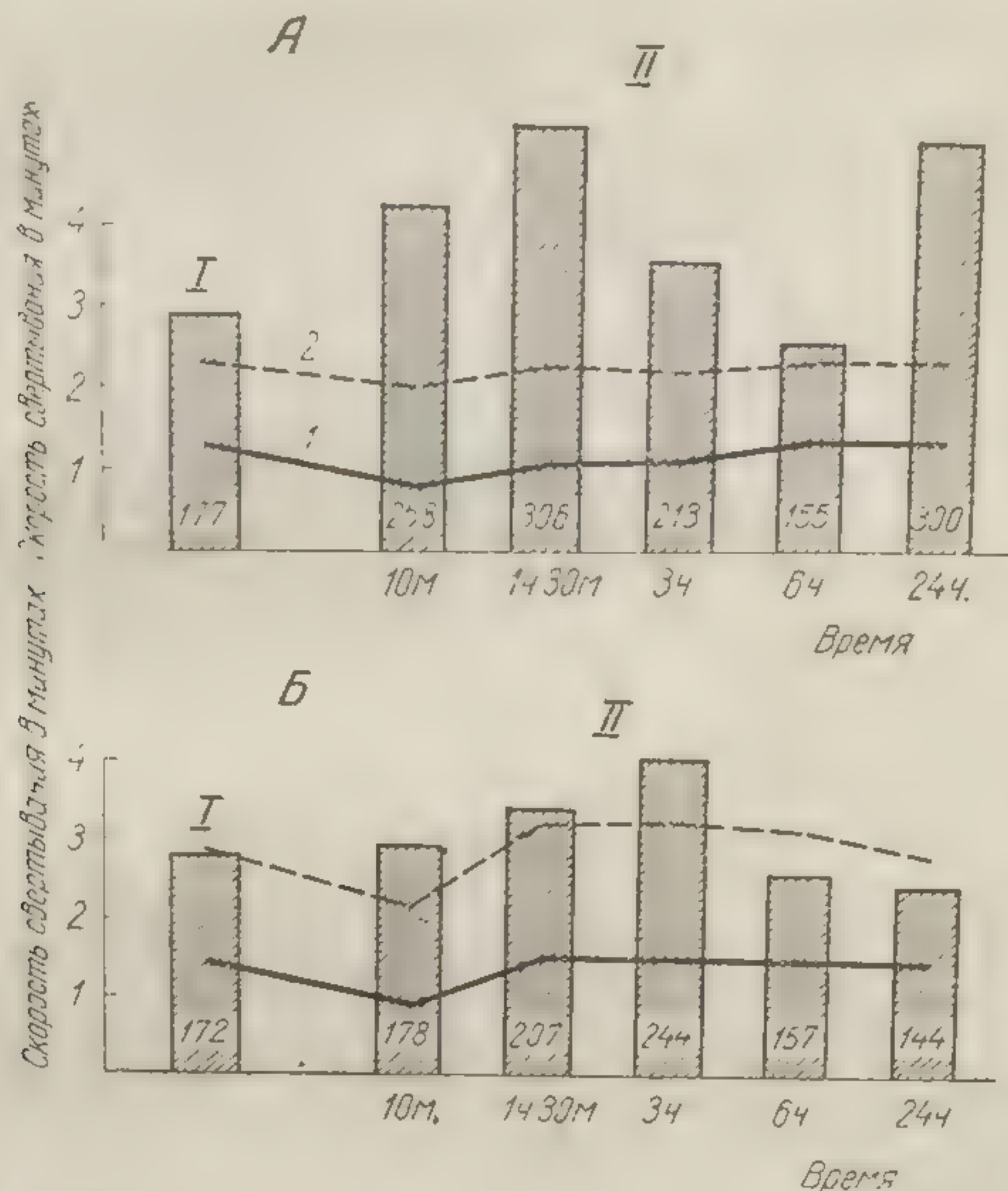


Рис. 41. Скорость свертывания крови и количества тромбоцитов у юных (А) и взрослых (Б) спортсменов после велогонки на 50 км.

Начало свертывания (I), конец свертывания (2), цифры в столбцах — количество тромбоцитов; I — исходные данные; II — данные после велогонки

Миогенный тромбоцитоз и состояние тренированности. Состояние тренированности представляет собой такую слаженную и экономную деятельность всех органов, их систем и организма в целом, при которой человек может совершить высококоординированную мышечную деятельность с максимальным эффектом в течение определенных отрезков времени.

В условиях спортивных соревнований, когда требуется максимальное мышечное напряжение, к системе крови, как и к другим системам организма, предъявляются чрезвычайные требования. Кровь и ее физико-химические свойства претерпевают значительные изменения, отражая сдвиги, происходящие как в органах системы крови, так и в других органах. Миогенный тромбоцитоз является в своей первой фазе, надо полагать, отражением перераспределительных процессов, имеющих место в начальном периоде каждой мышечной деятельности. По этой причине всегда при моторной активности спор-

тивного или даже неспортивного характера (A. Sloan, K. Al-lardyce, 1955) происходит изменение количества тромбоцитов в периферической крови.

Вторая же фаза, характеризующаяся качественными изменениями в тромбоцитограмме, вероятно, является результатом отражения степени приспособленности или напряжения кроветворной системы.

Миогенный тромбоцитоз, являясь результатом деятельности системы крови, отражает функциональное состояние организма спортсмена. Быстрое наступление второй фазы миогенного тромбоцитоза, вероятно, является результатом недостаточной готовности системы крови удовлетворить возросшие потребности организма, что может иметь место при недостаточной тренированности или перетренированности. Основанием к такому суждению служат данные, накопленные нами при исследованиях участников многодневных велогонки.

Всесоюзная многодневная велогонка 1956 г. проходила по маршруту Москва — Харьков — Киев — Минск — Москва.

В доступной нам литературе мы обнаружили только одну работу (М. М. Ляховицкая, 1939), посвященную изучению изменения картины крови при многодневной велогонке на Украине в 1938 г. Были изучены колебания количества гемоглобина и эритроцитов, а также количественные и качественные изменения лейкоцитов.

У обследованных 12 спортсменов автор не обнаружил каких-либо изменений процента гемоглобина и количества эритроцитов. Изменения, согласно автору, характеризуются лишь лейкоцитозом и сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Нами были обследованы команды Москвы, Ленинграда, Латвийской ССР, Казахской ССР и два участника команды Грузинской ССР — всего 22 человека.

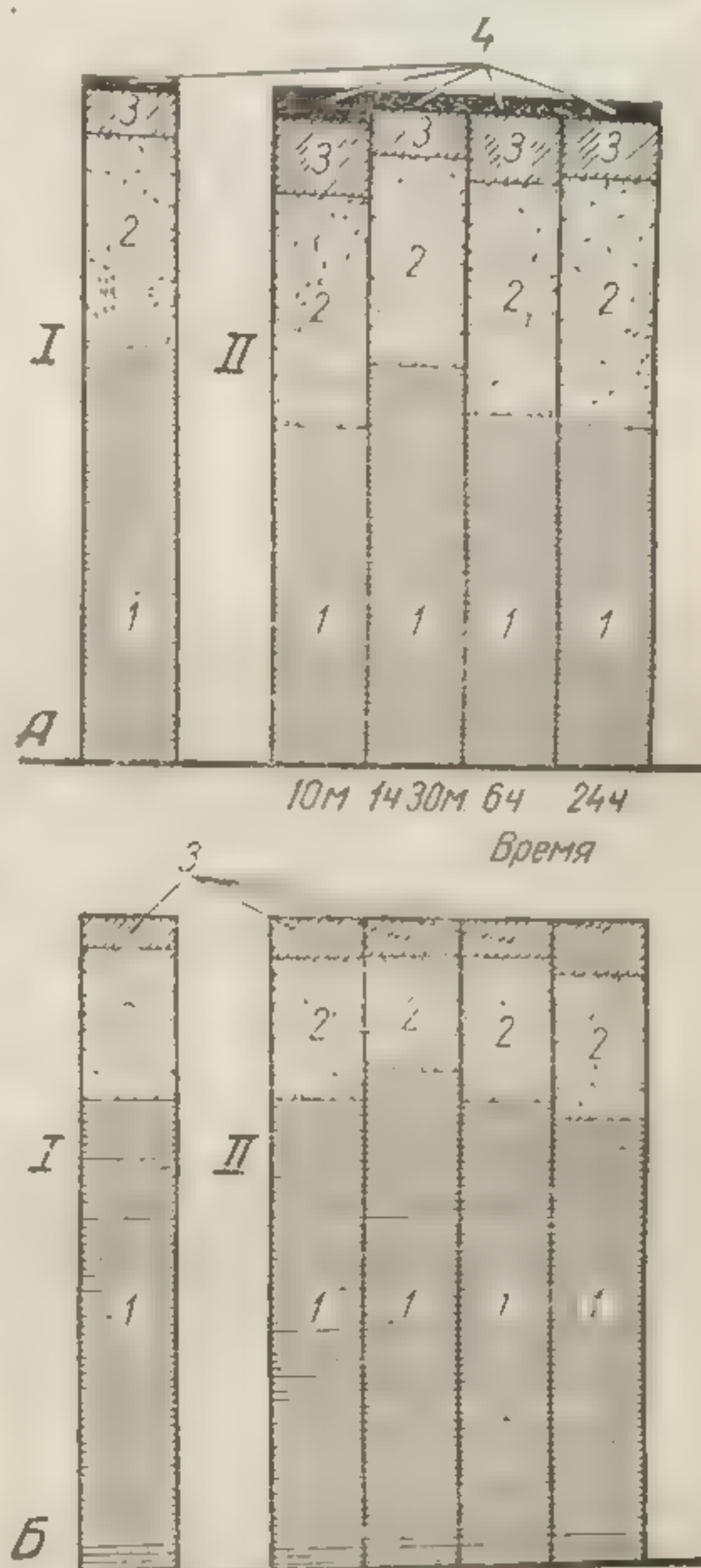


Рис. 42. Изменения тромбоцитограммы у юных (А) и взрослых (Б) спортсменов после велогонки на 50 км.

I — исходные данные; II — данные через разные отрезки времени после велогонки; цифры в столбиках обозначают размеры тромбоцитов, как на рис. 14

Указанные команды были обследованы за 24 часа до старта в Москве и на всех основных отрезках пути: в Харькове, Киеве, Минске и в Москве, за исключением команд Ленинграда и Казахской ССР, которые на первом этапе — в Харькове не были обследованы.

На промежуточных этапах обследование производилось два раза: первый раз через 1,5—2 часа после финиша и второй раз после 24-часового отдыха.

Изучению подверглись количественные и качественные изменения тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, колебание содержания гемоглобина, степень вязкости крови, а также скорость оседания эритроцитов (Х. Д. Ломазова и Т. Н. Горшкова).

Изучение количества тромбоцитов и тромбоцитограммы показывает, что у большинства участников многодневной велогонки количество тромбоцитов на финише несколько увеличивается по сравнению с исходной величиной. В тромбоцитограммах наблюдается небольшой сдвиг в сторону крупных форм. У некоторых спортсменов количество тромбоцитов после 24-часового отдыха не только не возвращается к исходному, но продолжает нарастать. Для иллюстрации приведены данные обследования нескольких спортсменов (табл. 70).

Анализ индивидуальных данных показывает, что у представителей Московской команды, занявшей первое место, на всем протяжении дистанции заметных колебаний количества тромбоцитов или их формулы не наблюдается. У лидера гонки К-ова количество тромбоцитов на финише даже несколько снижается. Юные, крупные тромбоциты появляются только изредка в очень небольшом количестве.

Характерным для членов Ленинградской команды, занявшей пятое место, является наличие резкого тромбоцитоза и сдвига в тромбоцитограмме с появлением гигантских тромбоцитов уже в начале велопробега.

У представителей Латвийской команды, занявшей четырнадцатое место, изменения тромбоцитов и их формул носят несколько иной характер. Каких-либо заметных количественных или качественных изменений тромбоцитов при прохождении первой половины всей дистанции велогонки у членов этой команды не наблюдается. Но зато пробег второй половины пути вызывал весьма резкий тромбоцитоз и изменения в тромбоцитограмме: значительный сдвиг вправо и обильное появление крупных тромбоцитов. Именно на втором отрезке пути команда потеряла место, которое до этого занимала в первом десятке велогонщиков.

Анализ командных, а также индивидуальных данных показывает, что миогенный тромбоцитоз с его фазами отражает особенность функционирования системы крови при мышечных напряжениях.

Таблица 70

Изменение количества тромбоцитов и тромбоцитограммы
у участников многодневной велогонки

Фамилия	Когда произведено определение	Общее число тромбо- цитов	Тромбоцитограмма			
			до 2,5 μ	от 2,5 — 3,5 μ	от 3,5 — 4,0 μ	больше 4,0 μ
К-ов (Москва)	Исходные дан- ные	263 120	53	32	14	1
	После финиша в Харькове . . .	172 800	47	42	9	2
	Через 24 часа .	260 400	37	52	11	—
	После финиша в Киеве	178 840	38	50	12	—
	Через 24 часа .	218 400	50	37	13	—
	После финиша в Минске . . .	150 150	53	38	9	—
	Через 24 часа .	112 880	38	52	8	2
	После финиша в Москве . . .	157 120	78	19	3	—
	Через 24 часа .	356 250	55	37	8	—
Кол-ов (Москва)	Исходные дан- ные	221 760	50	35	13	2
	После финиша в Харькове . .	150 080	44	35	18	3
	Через 24 часа .	234 230	58	38	4	—
	После финиша в Киеве	435 220	64	32	4	—
	Через 24 часа .	131 750	37	41	21	1
	После финиша в Минске . . .	264 880	46	42	12	—
	Через 24 часа .	289 680	40	41	17	2
	После финиша в Москве . . .	220 640	66	30	4	—
	Через 24 часа .	365 930	39	51	9	1
М-та (Латвий- ская ССР)	Исходные дан- ные	285 800	35	55	10	—
	После финиша в Харькове . .	369 800	49	45	5	1
	Через 24 часа .	236 840	38	52	10	—
	После финиша в Киеве	257 300	38	45	16	1
	Через 24 часа .	330 400	29	47	21	3
	После финиша в Минске . . .	518 100	9	52	33	6

Продолжение

Фамилия	Когда произведено определение	Общее число тромбо- цитов	Тромбоцитог мма			
			до 2,5 μ	от 2,5— 3,5 μ	от 3,5 — 4,0 μ	больше 4,0 μ
К-уне (Латвий- ская ССР)	Через 24 часа .	417 600	25	48	24	3
	После финиша в Москве . .	412 800	6	33	46	15
	Через 24 часа .	290 970	26	54	19	1
	Исходные дан- ные	294 610	51	41	8	—
	После финиша в Харькове .	276 240	58	36	4	2
	Через 24 часа .	165 900	66	30	4	—
	После финиша в Киеве . . .	236 210	36	45	19	—
	Через 24 часа .	262 800	53	38	8	1
	После финиша в Минске . .	542 880	37	44	16	3
	Через 24 часа .	352 750	34	53	13	—
	После финиша в Москве . .	413 690	65	28	6	1
	Через 24 часа .	441 350	38	48	14	—
	Исходные дан- ные	267 220	58	23	19	—
	После финиша в Киеве . . .	501 760	9	33	46	12
Л-ий (Ленинград)	Через 24 часа .	405 140	30	58	10	2
	После финиша в Минске . .	550 160	26	53	20	1
	Через 24 часа .	434 720	7	49	36	8
	После финиша в Москве . .	359 160	66	26	7	1
	Через 24 часа .	360 000	70	28	2	—
	Исходные дан- ные	291 400	61	29	10	—
	После финиша в Киеве . . .	511 880	20	52	25	3
	Через 24 часа .	424 560	34	54	10	2
	После финиша в Минске . .	495 600	24	52	18	6
	Через 24 часа .	328 890	22	46	25	7
С-ов (Ленинград)	После финиша в Москве . .	409 400	26	57	17	—
	Через 24 часа .	426 190	62	34	4	—

Так, у гонщиков команды Москвы количественные колебания тромбоцитов весьма незначительны. Изменения тромбоцитограммы либо не наблюдаются, либо слабо выражены. Не резки колебания и других показателей крови. Возврат к исходному состоянию происходит сравнительно быстро и полно. Все это даст основание говорить о высокой приспособленности организма спортсменов команды Москвы, т. е. о высокой и совершенной их тренированности.

У участников команды Латвийской ССР после прохождения первого отрезка пути Москва — Харьков заметных количественных изменений тромбоцитов не наступило. Тромбоцитограмма также не подверглась заметным изменениям. Наблюдался даже некоторый сдвиг в сторону мелких форм. Однако, на последующих отрезках характер и интенсивность изменений резко меняются: увеличивается количество тромбоцитов и наступает довольно резкий сдвиг в сторону крупных форм, причем у отдельных членов команды тромбоциты более 4 μ составляют 10%.

Своеобразный ход тромбоцитоза и тромбоцитограммы у гонщиков команды Латвийской ССР, вероятно, может быть объяснен тем обстоятельством, что команда не была достаточно подготовлена к длительным мышечным напряжениям. После удачного прохождения первых отрезков пути организм спортсменов начал испытывать перенапряжение, результатом чего и явились сдвиги, наступившие при прохождении второй половины пути.

Весьма резкие изменения тромбоцитов количественного и качественного характера наблюдались у членов Ленинградской команды. Резко увеличилось количество тромбоцитов. В тромбоцитограмме имел место сдвиг в сторону крупных, юных форм размером более 4 μ .

Как выяснилось, команда Ленинграда до многодневных гонок в течение короткого промежутка времени участвовала в нескольких соревнованиях. Вероятно, это обстоятельство привело к перенапряжению организма спортсменов, к состоянию перетренированности. Возможно, что подобное имело место и в отношении Латвийской команды.

Изложенный материал подтверждает высказанное нами мнение, что сдвиги в тромбоцитограмме характеризуют степень напряжения деятельности кроветворных органов, а также степень их приспособленности к выполнению организмом длительной мышечной работы, иначе говоря, сдвиги тромбоцитограммы тесно связаны со степенью тренированности организма.

Таким образом, мы допускаем, что описанное нами явление многогенного тромбоцитоза и анализ его фаз может служить задаче оценки тренированности велосипедиста или лиц, занимающихся спортом, связанным с длительным мышечным напряжением.

Вопросы, связанные с физиологическим механизмом многогенного тромбоцитоза и с его биологической значимостью, нами отчасти были рассмотрены в предыдущих главах и затрагиваются в следующей главе.

В заключение мы приходим к выводу, что интенсивная мышечная деятельность разной продолжительности неизменно сопровождается ускорением свертывания крови, которая является защитным компонентом двигательного акта. Тесная взаимосвязь этих двух процессов сложилась филогенетически. Причинная обусловленность этой взаимосвязи эволюционно определялась мобилизацией защитных механизмов организма при интенсивной мышечной деятельности, всегда в животном мире связанной с угрозой организму.

Интенсивной мышечной деятельности сопутствует явление многогенного тромбоцитоза. Причем при кратковременной мышечной деятельности проявляется его первая фаза, а при длительной — обе фазы. Степень и характер многогенного тромбоцитоза связаны с тренированностью организма, и он может быть использован как один из критериев оценки состояния тренированности.



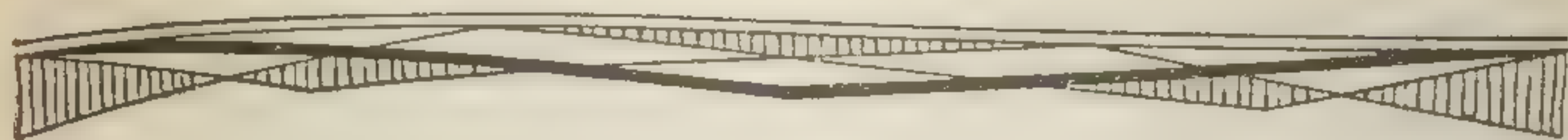
На гипоксии
процессов. Изме
нее в этих у
направленное в
кислорода.

Наряду с др
тирует и систем
цессами, а зате

Изучению п
лейкоциты при
священо значи
что в этих ус
появляются ре
лезнев, 1928; Б
кова, 1934; О.
цова, 1938; М.
рип, 1940; О.
А. П. Соколо
1948; К. Н. С
ленький и Ю
Н. П. Краве
Н. П. Белле

Третья л
циты, а такж
свойства кр

Так, ван
ставляющей
как при ано
разумется
им приводи
который «
Перу и об



ГЛАВА XVIII

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

На гипоксию организм реагирует рядом приспособительных процессов. Изменение деятельности систем органов, наступающее в этих условиях, имеет приспособительное значение, направленное в первую очередь на компенсацию недостатка кислорода.

Наряду с другими системами на недостаток кислорода реагирует и система крови: вначале перераспределительными процессами, а затем и усиленным гемопоэзом.

Изучению изменений, которые претерпевают эритроциты и лейкоциты при кислородном голодании разной степени, посвящено значительное количество работ, из которых следует, что в этих условиях количество эритроцитов увеличивается, появляются ретикулоциты и наступает лейкоцитоз (А. В. Селезнев, 1928; Е. М. Вальтер, 1933; З. И. Козловская, Е. И. Крюкова, 1934; О. О. Черняева, 1937; Н. Р. Гартван и Т. М. Кольцова, 1938; М. Г. Ахмаров, 1939; П. И. Егоров, 1939; А. Д. Кудрин, 1940; О. М. Соколов, 1944; Я. Г. Ужанский, 1945, 1949; А. Н. Соколов, 1946; В. Б. Фарбер, 1946, 1947; Е. М. Пешков, 1948; К. Н. Семенова, 1949; М. Е. Василенко, 1952; М. И. Бельский и Ю. Н. Стройков, 1950, 1952; М. Е. Василенко, 1953; Н. П. Кравец, 1953; А. И. Израэль, 1954; А. А. Сергеев и Н. И. Беллер, 1955; Н. И. Беллер, 1956).

Третья же группа форменных элементов крови — тромбоциты, а также свертывание крови и другие физико-химические свойства крови очень мало были предметом исследования.

Так, ван Лир (E. van Liege, 1947) в своей монографии, представляющей сводку работ, связанных с аноксией, пишет: «Так как при аноксии количество пластинок увеличено, то, само собой разумеется, время свертывания снижено». В подтверждение им приводится только одна работа Гуртадо (A. Hurtado, 1932), который «определил время свертывания крови у 95 жителей Перу и обнаружил у них тенденцию к ускорению этого срока».

Мы уже приводили данные об отсутствии в определенных пределах зависимости между количеством тромбоцитов и свертыванием крови. В свете современных данных представления Лира о зависимости времени свертывания от количества пластинок несколько наивны.

Как нами будет показано в дальнейшем, даже резкое увеличение количества тромбоцитов может не повлиять на время свертывания.

Шемоль, Леру, Левассор (L. Cheymol, M. Leroux, Ch. Levassort, 1955) у кроликов, помещенных на 3 часа в барокамеру в условия, соответствующие высоте 7000 метров, наблюдали значительное ускорение свертывания крови и уменьшение времени Квика. В отличие от них Э. С. Безалтынных, Г. И. Захаров, И. М. Оборотова, Г. И. Селиванова (1955), помещая кроликов в барокамеру при давлении, соответствующем подъему на 3500 метров, не могли констатировать изменения времени свертывания крови. Н. А. Гаджиев (1957) же определял время свертывания крови у альпинистов на высоте 3,800—5,250 метров и обнаружил замедление времени свертывания крови, снижение уровня протромбина и увеличение количества тромбоцитов. Снижение числа тромбоцитов при гипервентиляции или задержке дыхания обнаружил Л. Г. Макаров (1936).

Таким образом, литературные данные о влиянии гипоксии на свертывание крови и его факторы недостаточны и крайне противоречивы.

Изменение свертывания крови и некоторых его факторов в условиях гипоксии. Нами были предприняты опыты с целью выяснить характер изменения свертывания крови и его факторов при гипоксии. Мы учитывали также то обстоятельство, что после начала интенсивной мышечной деятельности в организме возникает гипоксемическое состояние (М. Е. Маршак, 1953). В данных условиях, как и в других условиях гипоксии, организм реагирует рядом приспособительных и защитных механизмов. Причем физиологические механизмы этих процессов тем совершенней, чем тренированней организм. С состоянием тренированности связаны также сроки и степень наступающей кислородной недостаточности.

Предпринятые нами опыты ставились на кроликах. Время свертывания крови, количество тромбоцитов, тромбоцитограмма, протромбиновое время, количество фибрина и тромбопластическая активность определялись до и после пребывания кролика в барокамере.

После подъема кролика в барокамере на 7—8 тыс. метров наступает резкое ускорение свертывания крови. Ускоренное свертывание сохраняется в течение 3—4 часов после извлечения кролика из барокамеры, а затем возвращается к исходному состоянию. Количество тромбоцитов увеличивается (рис. 43). В тромбоцитограмме наступают резкие изменения: проис-

ходит сдвиг в сторону крупных форм, появляются гигантские тромбоциты с нежной структурой (табл. 71). Протромбиновое время не изменяется, количество фибрина либо не изменяется, либо несколько понижается, тромбопластическая активность повышается (табл. 72).

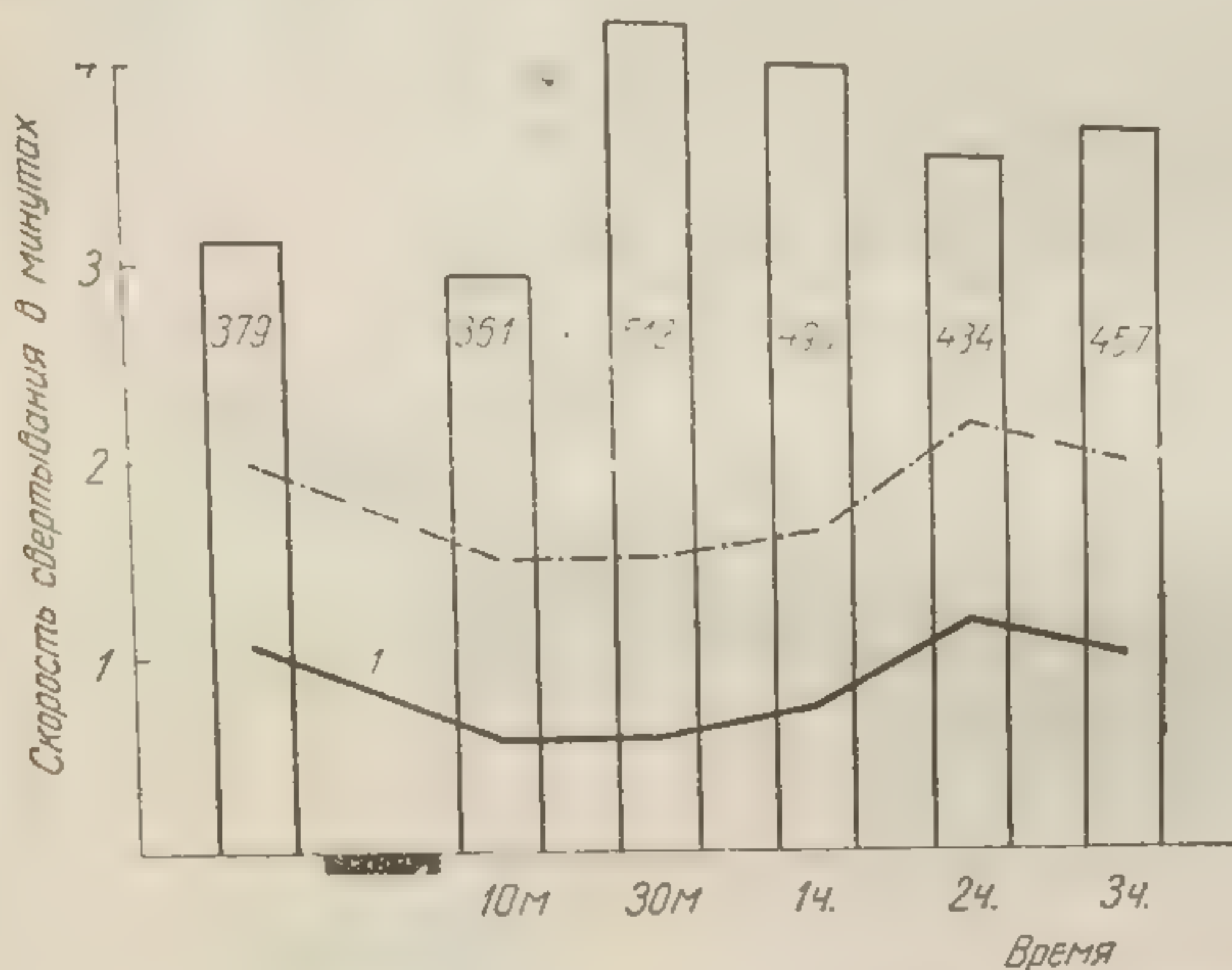


Рис. 43. Изменение скорости свертывания крови и количества тромбоцитов у кроликов после пребывания в барокамере.

Зачерченная линия — пребывание в барокамере в течение одного часа; начало свертывания (1), конец свертывания (2), цифры в столбиках обозначают количество тромбоцитов в тысячах

По данным Лалли (G. Lalli, 1958), быстрое понижение барометрического давления в камере с 760 мм рт. ст. до 198 мм в течение 0,03 сек. у всех 12 кроликов вызвало ускорение свертывания крови. Протромбиновое время в этих условиях не изменяется. Наблюдения Лалли полностью согласуются с нашими данными.

Изучение других форменных элементов крови — эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, клеток Боткина — Гумпрехта, содержания гемоглобина, РОЭ и вязкости — в этих условиях показало следующую картину: количество эритроцитов и их незрелых форм — ретикулоцитов несколько нарастает; наблюдается непостоянный, небольшой лейкоцитоз; заметных изменений в лейкоцитарной формуле не наблюдается; увеличивается количество клеток Боткина — Гумпрехта; содержание гемоглобина несколько повышается или остается без изменений; РОЭ несколько ускоряется или остается без изменений; вязкость возрастает.

Результаты этих наблюдений в основном совпадают с данными, имеющимися в литературе. Это обстоятельство подкрепляет достоверность наших данных о свертывании крови, об

Таблица 71

Влияние пребывания в барокамере на скорость свертывания крови, количество тромбоцитов и тромбоцитограмму

Дата исследования	Время исследования	Воздействие и взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 р.	2,5—3,5 р.	3,5—4,0 р.	больше 4 р.
1958 г. 22 апреля	13 час.00 мин.	Исходная величина . . .	1'05"—2'00"	379 420	76	19	4	1
	13 » 20 »	Кролик «поднят» в барокамере на 8000 м. Срок пребывания 1 час						
	14 » 30 »	Повторное определение . .	0'35"—1'30"	361 460	35	30	22	13
	14 » 50 »	»	0'35"—1'30"	512 330	41	37	14	8
	15 » 20 »	»	0'45"—1'40"	490 120	48	27	11	14
	16 » 20 »	»	1'00"—2'15"	434 350	50	34	11	5
	17 » 20 »	»	1'05"—2'00"	457 650	20	33	35	12

изменении ко-
тораме, не
Следующая
ной камере,
торода регу-
как в барон-
при помощи
и азота в
шлась над
вытеснилась

1958 г.
22 апреля (кролик
№ 1)
23 апреля (кролик
№ 2)
19 мая (кролик
№ 4)
21 мая (кролик
№ 5)
23 апреля (кролик
№ 1)
19 апреля (кролик
№ 2)
21 апреля (кролик
№ 3)
5 мая (кролик
№ 4)
14 апреля (кролик
№ 2)
23 апреля (кролик
№ 4)
19 мая (кролик
№ 5)
21 мая (кролик
№ 6)

Таблица 72

Изменение протромбинового времени, количества фибрина и тромбопластической активности у кролика после пребывания в барокамере

Дата исследования и № подопытного животного	Показатель	Исходный показатель	Показатель после пребывания в баро- камере		
			через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час
1958 г.					
25 апреля (кролик № 1)	Протромбиновое время (в сек.)	15	15	15,5	15
28 апреля (кролик № 2)	То же	16	16	16	16
19 мая (кролик № 4)	» »	16	16,5	16	—
21 мая (кролик № 5)	» »	15	16	15	15
13 апреля (кролик № 1)	Количество фибрина (в мг)	5,5	4,5	5,5	5
19 апреля (кролик № 2)	То же	5	5	5	5
21 апреля (кролик № 3)	» »	6,5	5,5	4,5	—
5 мая (кролик № 4)	» »	8,0	—	4,5	4,5
14 апреля (кролик № 2)	Тромбопластическая ак- тивность (в сек.) . .	45	39	40	—
23 апреля (кролик № 4)	То же	59	41	39	50
19 мая (кролик № 5)	» »	60	46	37	46
21 мая (кролик № 6)	» »	53	48	45	44

изменений количества тромбоцитов и о сдвигах в тромбоцитограмме, не описанных еще в литературе.

Следующая серия опытов нами была поставлена в специальной камере, названной гипоксической, где содержание кислорода регулировалось не путем создания разреженной среды, как в барокамере, а путем подачи в гипоксическую камеру при помощи специального мотора и смесителя смеси кислорода и азота в нужной пропорции. Герметичность камеры нарушалась наличием небольшого отверстия на дне, через которое вытеснялась смесь газов их новыми порциями, накачиваемыми

Продолжение

Тромбоцитограмма

[illegible]

Продолжение

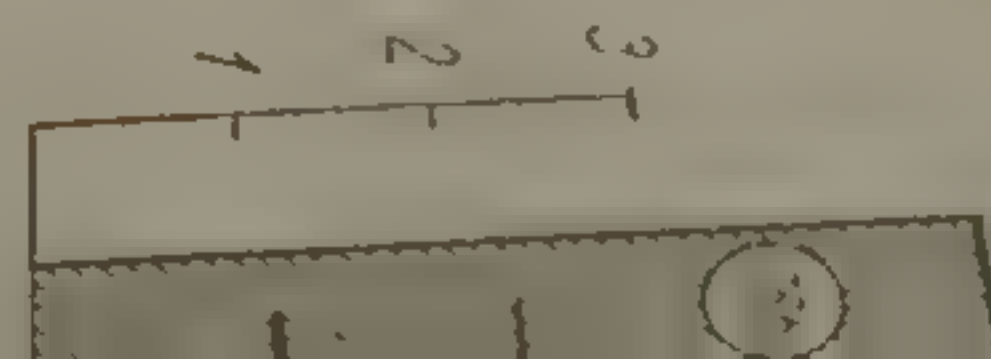
Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
23 августа (кролик № 10)	11 час. 00 мин.	Исходная величина	1'15"—2'15"					
	11 » 10 »	Повторное определение	1'10"—2'20"	766 380	72	24	4	—
	11 » 4 »	Кролик помещен в камеру на 1,5 часа. Содержание кислорода 7%						
	13 » 25 »	Повторное определение	1'10"—2'20"	1 197 000	90	9	1	—
	13 » 45 »	» »	1'10"—2'20"	1 399 680	90	10	—	—
	14 » 15 »	» »	1'10"—2'00"	1 078 870	89	9	2	—
	15 » 15 »	» »	1'10"—2'00"	739 680	93	6	1	—
	16 » 15 »	» »	1'05"—2'15"	814 500	82	12	5	1
20 сентября (кролик № 15)	10 » 55 »	Исходная величина	1'05"—2'00"					
	11 » 00 »	Повторное определение	1'05"—2'00"	336 600	48	33	18	1
	11 » 40 »	Кролик помещен в камеру на 1 час. Содержание кислорода 5%, что соответствует высоте 10 000 м						
	12 » 40 »	Повторное определение	1'05"—2'10"	369 460	61	31	7	1
	13 » 10 »	» »	1'05"—2'10"	434 280	68	24	5	3
	13 » 40 »	» »	1'05"—1'55"	703 560	73	24	3	—
	14 » 40 »	» »	1'05"—2'00"	510 920	86	10	3	1
	15 » 40 »	» »	1'05"—2'00"	539 400	64	29	6	1
	18 » 40 »	» »	1'05"—2'00"	374 400	82	17	1	—
							

Продолжение

Дата исследования и № подопытного животного	Время исследования	Взятие крови	Начало и конец свертывания	Общее количество тромбоцитов	Тромбоцитограмма			
					до 2,5 μ	2,5—3,5 μ	3,5—4,0 μ	больше 4 μ
21 сентября	12 час. 40 мин.	Повторное определение через 24 часа	1'15"—2'20"	354 960	75	21	4	—
26 сентября (кролик № 18)	11 » 30 »	Исходная величина	1'05"—2'15"	—	—	—	—	—
	11 » 45 »	Повторное определение . .	1'00"—2'05"	365 400	74	22	4	—
	12 » 15 »	Кролик помещен в камеру на 1 час. Содержание кислорода 5%						
	13 » 25 »	Повторное определение . .	1'05"—2'00"	555 560	87	12	1	—
	13 » 45 »	» »	1'05"—2'05"	392 360	73	23	4	—
	14 » 15 »	» »	1'05"—2'05"	463 540	70	22	7	1
	15 » 15 »	» »	1'05"—2'00"	568 980	82	13	3	2
	16 » 15 »	» »	1'15"—2'30"	531 000	93	7	—	—
27 сентября	17 » 30 »	Повторное определение через 26 часов	1'10"—2'30"	1 028 800	75	20	5	—
28 сентября	16 » 30 »	Повторное определение через 48 часов	1'05"—2'25"	308 040	43	34	20	3

Рис. 44. Изменение количества тромбоцитов

Скорость свертывания в минутах



Такой ход свертывания объясняется влиянием окислительной среды на процесс свертывания. В опытах, проведенных в гипоксической среде, время свертывания увеличивается. Это объясняется тем, что в гипоксической среде находится кислород, который ускоряет процесс свертывания.

В опытах, проведенных в гипоксической среде, время свертывания увеличивается. Это объясняется тем, что в гипоксической среде находится кислород, который ускоряет процесс свертывания.

в камеру. Этим достигались циркуляция и сохранение постоянного режима в течение любого отрезка времени в зависимости от продолжительности эксперимента.

Объем гипоксической камеры равен 100 литрам, скорость подачи газовой смеси — 5 литрам в минуту, следовательно, камера полностью наполняется в течение 20 минут. Это обстоятельство имеет важное значение, так как и подъем в барокамере до достижения заданной высоты занимает примерно 15—20 минут. Таким образом, период адаптации в обоих случаях идентичен.

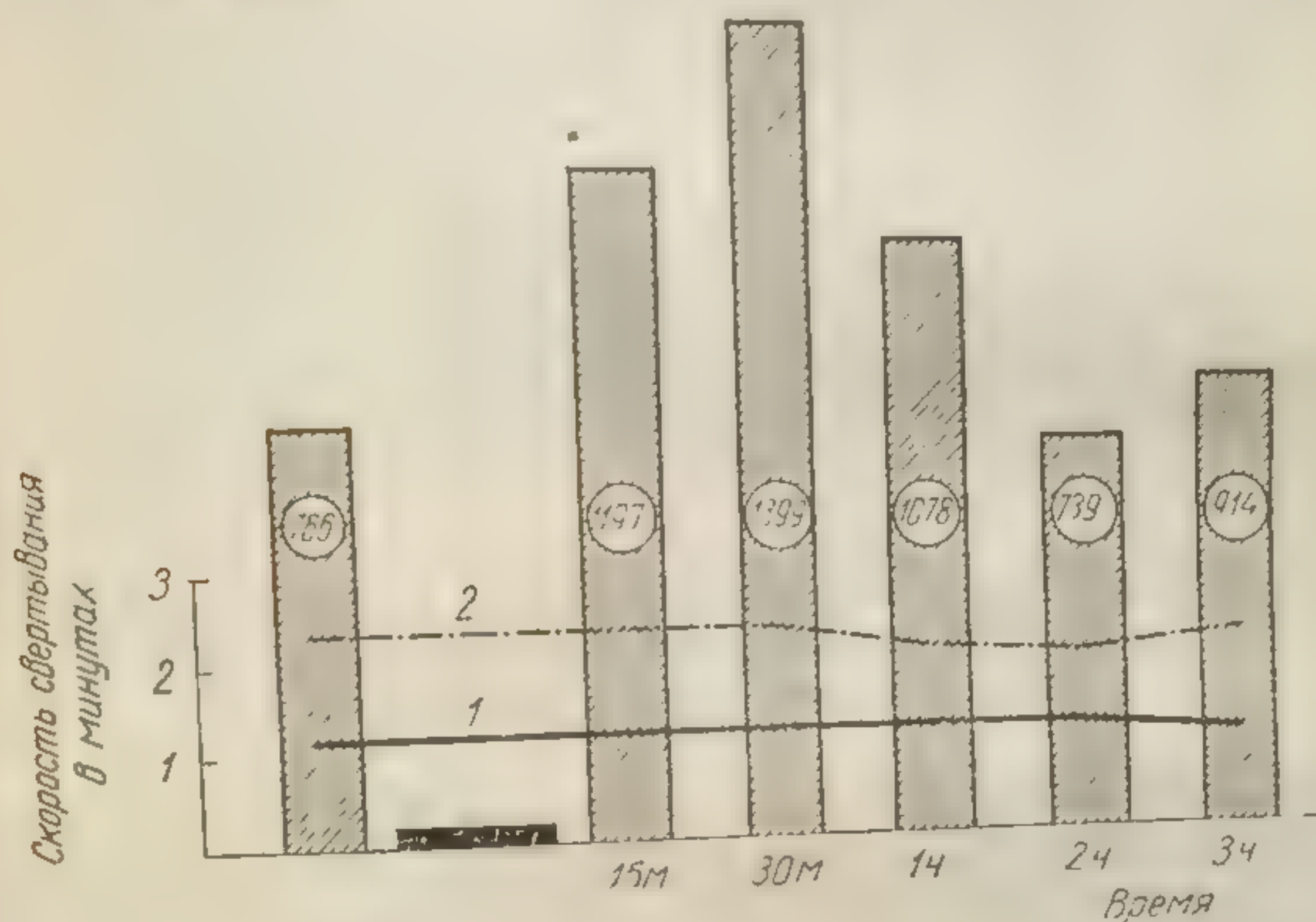


Рис. 44. Изменение скорости свертывания крови и количества тромбоцитов у кроликов после пребывания в гипоксической камере.

Обозначения те же, что и на рис. 43

Такой ход эксперимента давал возможность отдифференцировать влияние недостатка кислорода от других воздействий, имеющих место в барокамере.

Описанная серия экспериментов, проведенная в условиях гипоксической камеры, по своим результатам оказалась иной, чем опыты, поставленные в барокамере. В 19 опытах из 21 время свертывания крови после 1—2,5-часового пребывания в гипоксической камере с 5—7-процентным содержанием кислорода каким-либо изменением не подвергается, в отличие от пребывания в барокамере, когда свертывание крови ускоряется (рис. 44). Во всех случаях, за исключением одного, наступал резкий тромбоцитоз с изменениями тромбоцитограммы (рис. 45). Эти изменения заключались в появлении крупных форм и небольшом сдвиге в сторону мелких форм. Последнее выражено тем ярче, чем ниже концентрация кислорода.

Интерес представляет также то обстоятельство, что количество тромбоцитов продолжает нарастать по истечении даже 24 часов и нормализуется примерно через 48 часов (табл. 73).

Протромбиновое время не изменяется, количество фибрина не изменяется, тромбопластическая активность не изменяется или повышается, причем некоторое повышение наблюдается через 30 минут после пребывания в гипоксической камере (табл. 74).

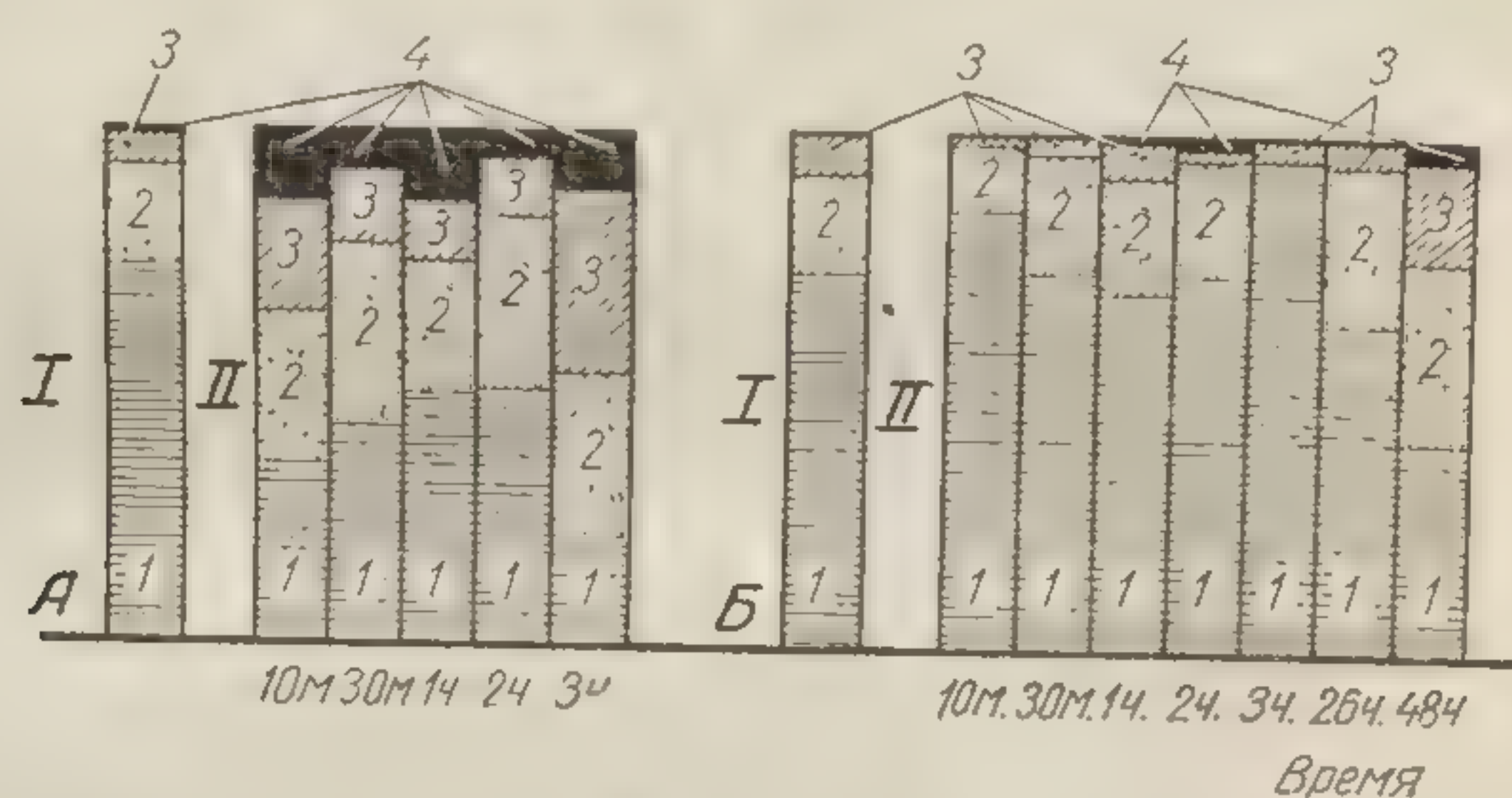


Рис. 45. Изменение тромбоцитограммы у кроликов после пребывания в барокамере (А) и гипоксической камере (Б).

Остальные обозначения те же, что и на рис. 43

Количество эритроцитов и ретикулоцитов в подавляющем большинстве опытов нарастает, преобладает лейкоцитоз, хотя в отдельных случаях лейкоцитозу предшествует лейкопения, появляются клетки Боткина — Гумпрехта, содержание гемоглобина повышается или остается неизменным, РОЭ не изменяется, вязкость повышается. Картина изменений морфологии крови в гипоксической камере и в барокамере почти идентична, за исключением более резко выраженного ретикулоцитоза и большего количества клеток Боткина — Гумпрехта после пребывания в барокамере.

Однако имеется резкое отличие в изменении свертывания крови: в барокамере свертывание крови резко ускоряется, а в гипоксической камере оно не изменяется. Надо полагать, что в условиях гипоксической камеры исключен фактор, под воздействием которого в барокамере наступает ускорение свертывания крови. Таким фактором, вероятно, является болевое ощущение при подъеме (В. Я. Стрельцов, 1940). Становится очевидным, что гипоксия сама по себе на времени свертывания крови не сказывается. На отсутствие связи между содержанием кислорода в артериальной крови и временем свертывания крови указывают Струмза и Киви (М. V. Strumza, D. Quivy, 1957). Но это явление может быть рассмотрено и в другом, чрезвычайно важном аспекте. Если после многочасового пребывания в гипоксической камере, в условиях явной гипоксии, время свертывания

Таблица 74

Изменение протромбинового времени, количества фибрина и тромбопластической активности после пребывания кролика в гипоксической камере

Дата исследования и № подопытного животного	Показатель	Исходный показатель	Показатель после пребывания в гипок- сической камере		
			через 5 мин.	через 30 мин.	через 1 час
1958 г.	Протромбиновое время				
3 января (кролик № 1)	(в сек.)	11	11	10,5	11
27 января (кролик № 2)	То же	16,5	16,5	16,5	16,5
28 февраля (кро- лик № 4)	» »	15	15,5	15,5	15,5
5 марта (кролик № 6)	» »	14	13	14	14
27 января (кролик № 3)	Количество фибрина (в мг)	4,5	4,5	4,5	4
29 января (кролик № 4)	То же	4	4,5	4	4
25 февраля (кро- лик № 5)	» »	8	8	8	6
1957 г.	Тромбопластическая ак- тивность (в сек.) . .	30	29	30	31
2 сентября (кро- лик № 3)	То же	38,5	38	38	38
27 января (кролик № 6)					
1958 г.					
28 января (кро- лик № 7)	» »	33	33	33	31,5
5 февраля (кролик № 8)	» »	32	31,5	31	32

вания крови не меняется, а вместе с тем наблюдается тромбоцитоз со сдвигом в тромбоцитограмме, то возникает вопрос о наличии разных нервных механизмов, обуславливающих изменение свертывания крови и тромбоцитов, что и было нами показано в главе XIII.

Описанные выше опыты дают основание для постановки еще двух вопросов: об отсутствии связи между количеством тромбоцитов и временем свертывания крови и о возможной новой функции тромбоцитов.

Об отсутствии связи между количеством тромбоцитов и скоростью свертывания крови. Мы уже указывали на то, что в последние годы некоторые исследователи (Квик, Шенбергл, Уископси, Стефани, 1949; Дефорж, Байджлоу, Челмерс, 1954) высказали соображения об отсутствии связи между количеством тромбоцитов в крови и временем ее свертывания. Другие (Н. И. Николаева, 1948) усматривают тесную связь между количеством тромбоцитов, уровнем протромбина и временем свертывания крови. А Спет, Бауэр и Меламед (1956) полагают, что тромбоциты в большой концентрации обладают даже антикоагулирующей активностью.

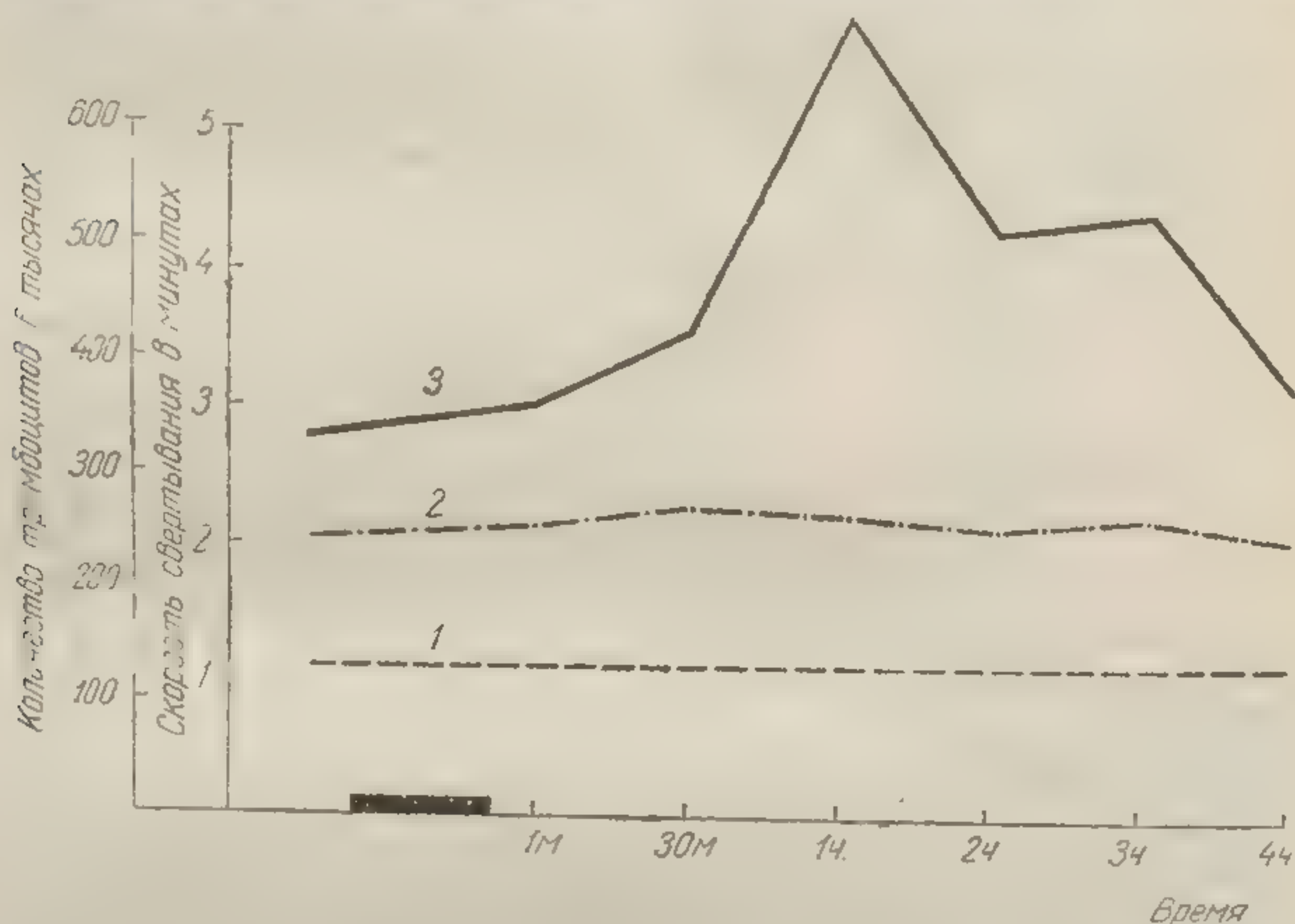


Рис. 46. Отсутствие зависимости между количеством тромбоцитов и временем свертывания крови.

Зачерченная линия обозначает пребывание в гипоксической камере; начало свертывания (1), конец свертывания (2), количество тромбоцитов (3)

Наши эксперименты, проведенные в гипоксической камере, четко показывают отсутствие связи между количеством тромбоцитов и временем свертывания крови. Во всех опытах после пребывания кролика в гипоксической камере количество тромбоцитов значительно возрастало, а время свертывания крови не изменялось. Особенно ярко это видно в опыте от 14 августа 1957 г. (табл. 73), когда количество тромбоцитов увеличивается в четыре раза и достигает до 2 331 420, а скорость свертывания крови остается неизменным (рис. 46).

О возможной новой функции тромбоцитов. Интенсивная мышечная деятельность, как уже было отмечено, сопровождается миогенным тромбоцитозом. Явление, аналогичное миогенному тромбоцитозу, наблюдается у животных в результате пребывания в гипоксических условиях. Известно, что мышеч-

ная деятельность сопровождается гипоксемическими явлениями (М. Е. Маршак, 1953; М. Е. Маршак и Т. А. Маева, 1956; В. И. Войткевич, 1955; Н. П. Савенко, 1956; В. В. Михайлов, 1956; А. Г. Дембо и С. Б. Тихвинский, 1957; В. М. Волков, 1957) и в организме создаются условия, подобные тем, которые возникают во время пребывания животного в гипоксической камере. Эти данные убеждают нас в том, что одним, а возможно,

и решающим фактором, обуславливающим возникновение миогенного тромбоцитоза, является кислородная недостаточность.

Имеет ли определенное физиологическое значение наступающий тромбоцитоз?

Несмотря на то что между количеством тромбоцитов и временем свертывания нет прямой связи, тромбоциты играют существенную роль на всех этапах процесса коагуляции и гемостаза, и их мобилизация является в первую очередь проявлением защитного компонента двигательного акта. Но исчерпы-

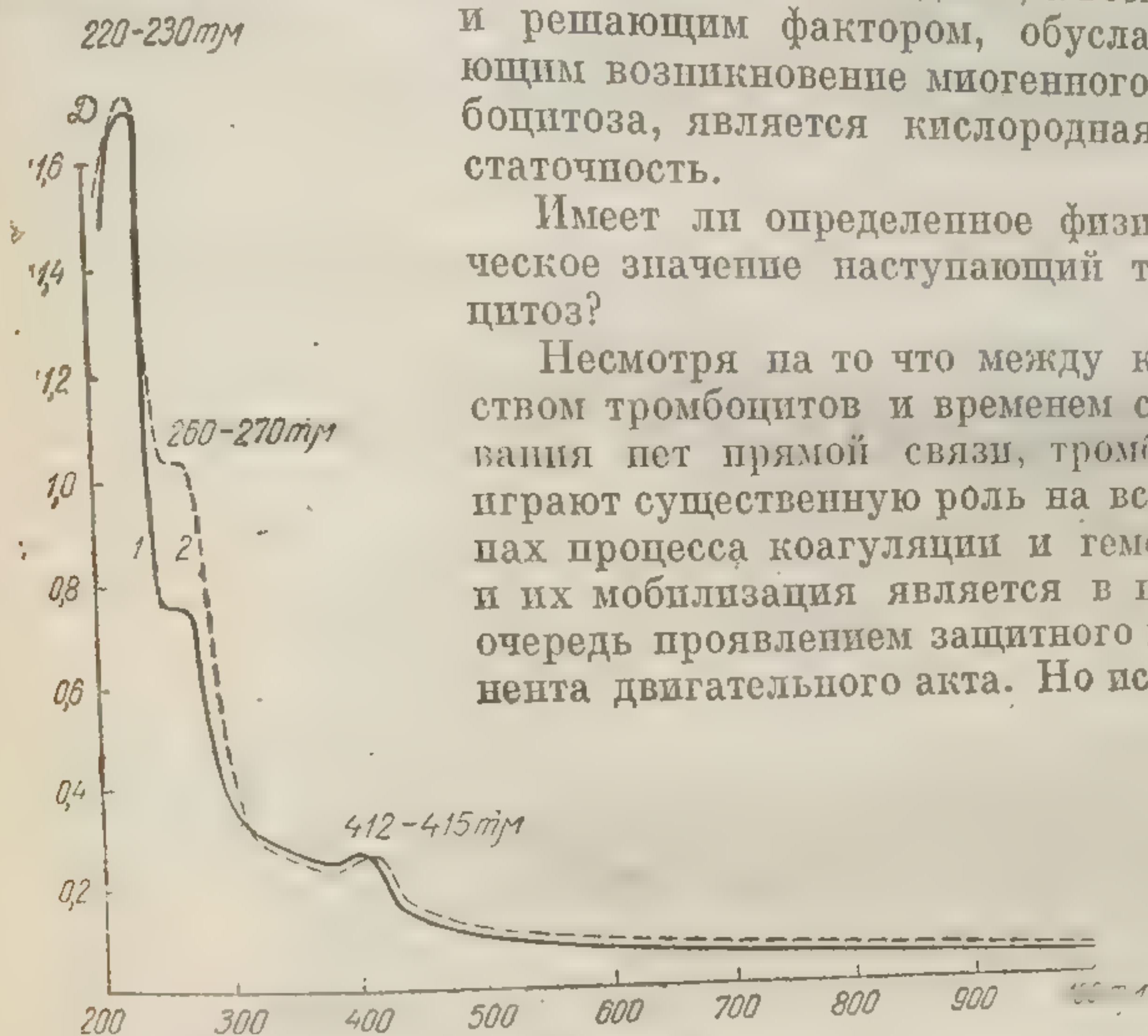


Рис. 47. Спектр тромбоцитов.

Экстракт тромбоцитов № 1 (1), экстракт тромбоцитов № 2 (2)

вается ли этим физиологическое значение тромбоцитов? Трудно в настоящее время дать ответ на этот вопрос, но накопленный нами некоторый экспериментальный материал позволяет высказать гипотетическое суждение о возможной новой роли тромбоцитов в организме.

Основанием к этому предположению служат наши опыты спектрального анализа тромбоцитов. Для этой цели готовился экстракт тромбоцитов путем фракционного центрифугирования с охлаждением. После разбавления бидистиллированной водой раствор подвергался анализу при помощи фотоэлектрического спектрофотометра СФ-4.

Для тромбоцитов характерным оказались три полосы максимального поглощения, приходящиеся на длины волн в 220-230 мμ, 255-265 мμ и 412-415 мμ (рис. 47).

Наши данные не совпадают с наблюдениями Гоучер и Ко-чолоти (C. Goucher, W. Kocholaty, 1957), установивших полосы

поглощения суспензии тромбоцитов быка, лошади и человека в области волн иной длины, за исключением полосы поглощения волн длиной в 412—416 мμ. Возможно, что указанное противоречие объясняется разными объектами наших исследований. Однако совпадение полос поглощения в 412—415 мμ в суспензии тромбоцитов у всех исследованных млекопитающих представляет значительный интерес, который обусловлен тем, что эти полосы поглощения характерны для дыхательных ферментов. На наличие оксидаз в тромбоцитах указывали Г. С. Роскин и Ф. Т. Гринбаум (1926) и др. Кроме того, эти полосы поглощения типичны для тромбоцитов и у остальных клеточных элементов крови не обнаруживаются.

Экстракты пластинок окисляют восстановленный гидро сульфитом цитохром млекопитающих (Гоучер и Кочолоти).

Возможно, что тромбоциты являются активаторами дыхательных ферментативных групп и групп системы дегидрогеназ, чем способствуют более энергичной утилизации кислорода, что столь важно в условиях гипоксии.

Но возможно допущение, что тромбоциты играют и иную, активную роль в дыхании.

В поисках ответа на высказанные предположения мы произвели качественный анализ тромбоцитов.

Регистрация спектра производилась на спектральных фото-пластинках на спектрографе ИСП-22. Расшифровка спектрограмм производилась на микрофотометре МФ-2 по спектру железа. Полученные данные представлены в табл. 75.

Таблица 75
Качественный спектральный анализ тромбоцитов

Элемент	Длина волны линии эле- мента в анг- стремах	Интенсивность линии элемента в спектре				контроль
		опыт № 1	опыт № 2	опыт № 3	опыт № 4	
Медь	3247,5	Почернение резкое	Почернение резкое	Почернение	Почернение	нет
Медь	3273,9	Почернение резкое	Почернение резкое	Почернение	Почернение	нет
Железо	3020	Почернение	Почернение	Почернение	Почернение	нет
Железо	3100	Почернение	Почернение	Почернение	Почернение	нет
Ванадий	3185,8	нет	нет	нет	нет	нет
Ванадий	3183,9	нет	нет	нет	нет	нет

Из приведенной таблицы видно, что в экстракте тромбоцитов во всех опытах выявлено железо и медь. Во всех исследованных пробах ванадий не обнаружен.

В контрольных опытах с бидистиллированной водой, которой производилось разбавление суспензии тромбоцитов и обработанной так же, как экстракт тромбоцитов, следов меди, железа и ванадия не обнаружено (рис. 48).

Выбор указанных трех элементов был продиктован тем, что в животном мире медь, железо и ванадий являются акцепторами кислорода.

В тромбоцитах нами обнаружены два элемента: железо и медь. Необходимо отметить, что медь обнаружена также в эритроцитах. Ее роль до сих пор не ясна, но предполагается

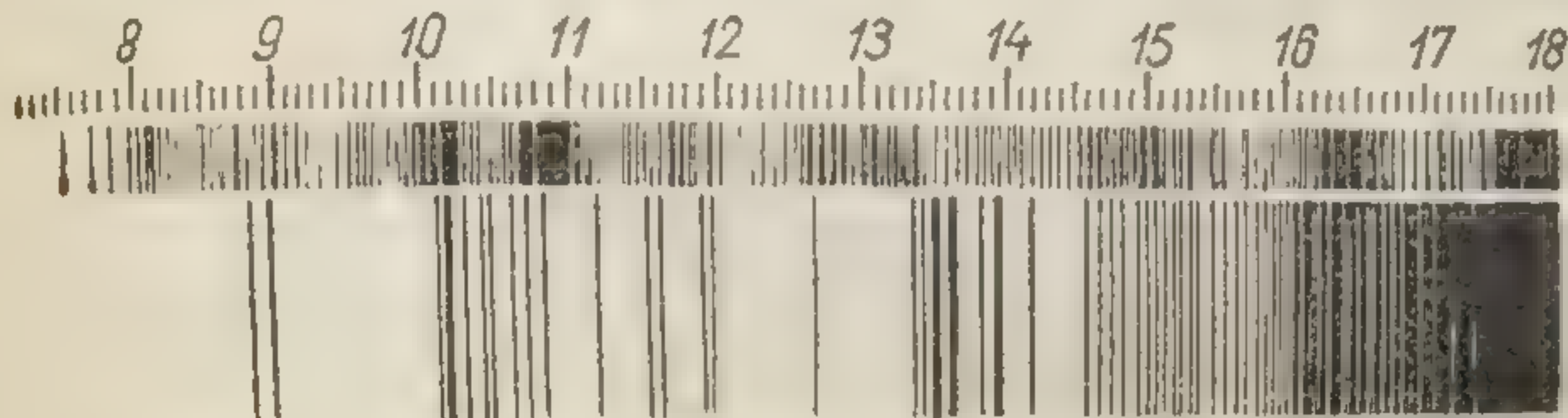


Рис. 48. Спектрограмма содержания железа, меди и ванадия во взвеси тромбоцитов.

Сверху вниз: стандартный раствор, экстракт тромбоцитов № 1, экстракт тромбоцитов № 2 и экстракт тромбоцитов № 3

ее участие в синтезе гемоглобина. Не исключена возможность, что медь была внесена в суспензию эритроцитов тромбоцитами, которые почти всегда находятся с эритроцитами при их отделении. С другой стороны, железо и медь могли быть внесены в суспензию тромбоцитов, несмотря на фракционное центрифугирование и тщательность ее приготовления. Чтобы избежать подобного артефакта, мы производили микроскопический и колориметрический контроль и ни в одном из опытов эритроцитов не обнаружили.

Итак, тромбоциты содержат дыхательные ферменты, а также два акцептора кислорода: железо и медь.

Учитывая, что дыхание самих тромбоцитов очень низкое (S. Itami, 1910; В. А. Симагина, 1930; R. Wagner, N. Merjies, R. Sparaco, 1956), а их жизнь кратковременна, можно допустить наличие у дыхательных ферментов и акцепторов кислорода функции, выходящей за пределы обеспечения дыхания самих тромбоцитов.

Возможно, что тромбоциты активируют дыхательные ферментативные группы и принимают активное участие в транспорте газов.

Итак, после пребывания кролика в барокамере на «высоте» 7—8 тыс. метров наблюдается ускорение свертывания крови, тромбоцитоз, сдвиг в тромбоцитограмме с появлением крупных молодых форм.

Пребывание же в гипоксической камере при нормальном атмосферном давлении, но с содержанием кислорода 5—7%

также вызывает¹ тромбоцитоз и изменения в тромбоцитограмме. Свертывание же крови не изменяется.

То обстоятельство, что свертывание крови в гипоксической камере не изменяется, свидетельствует об отсутствии в этих условиях эксперимента фактора, вызывающего ускорение свертывания крови в барокамере. Однако в этих же условиях наступают тромбоцитоз и изменения в тромбоцитограмме. Этот факт дает основание для предположения, что механизмы регуляции свертывания крови, тромбоцитоза и тромбоцитопоза различны.



Изложение
ментальный х
при этом вопр
чением. При
нашу работу
общие вопрос

Едва ли е
затронутые в
решение, дру
еще ждут сво
наши дальне

Власть на
к чему стрем
ществлена л
всех функци

Путь к
путь, веду
Клод Берна

Между т
ций органи
тального фи
очередь отно
которых ра

К специа
свертывание
генеза, оно
низма от кр
ния крови о
хотя и важ
механизмов
и глубокое

Мы уже
приспособи

¹ К л о д
медгиз, 1937



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложение нашего материала закончено. Он носит экспериментальный характер. Излагая, мы обсуждали возникающие при этом вопросы и каждую главу завершали кратким заключением. При подобном изложении можно было бы закончить нашу работу без специального заключения. Однако некоторые общие вопросы все же требуют обсуждения.

Едва ли есть необходимость рассматривать все вопросы, затронутые в настоящей работе. Часть из них нашла свое решение, другие только частично получили ответ, а некоторые еще ждут своего решения. На разработку их будут направлены наши дальнейшие усилия.

Власть над физиологическими отправлениями организма, к чему стремится физиология, в полной мере может быть осуществлена лишь при раскрытии физиологических механизмов всех функций организма в их разнообразии и единстве.

Путь к этому лежит через эксперимент — «единственный путь, ведущий к истине в физиологической науке, — писал Клод Бернар, — есть путь эксперимента»¹.

Между тем физиологические механизмы некоторых функций организма до настоящего времени не были предметом детального физиологического эксперимента. К таковым в первую очередь относятся защитные механизмы организма, физиология которых разработана сравнительно слабо.

К специальным защитным механизмам организма относится свертывание крови. Сформировавшись на ранних этапах филогенеза, оно неизменно мобилизуется для предохранения организма от кровопотери. Общебиологическое значение свертывания крови общеизвестно. Однако понимание значения процесса, хотя и важно, но недостаточно для понимания его сущности и механизмов регуляции. Для этого требуется его всестороннее и глубокое изучение.

Мы уже отмечали, что формирование в процессе эволюции приспособительных механизмов явилось важным условием

¹ К л о д Б е р н а р. Лекции по экспериментальной патологии. Биомедгиз, 1937.

дальнейшего развития животного мира. Именно эти механизмы обеспечили приспособление организма к изменяющимся условиям среды.

Однако должно быть подчеркнуто то обстоятельство, что одновременно с приспособительными процессами развивается и совершенствуется специально защитная система, весьма лабильная и быстро пускаемая в ход для предохранения организма от гибели. Свертывание крови является одним из сугубо специализированных и чрезвычайно лабильных элементов этой системы.

Боль, температурное воздействие или раздражение иного характера неизменно вызывают быстро наступающее ускорение свертывания крови. Как мы доказали, система свертывания крови мобилизуется не только при непосредственном раздражении организма, но и условнорефлекторно при раздражении дистантных рецепторов. Условнорефлекторный механизм изменения свертывания крови имеет исключительно важное значение, так как обеспечивает подготовку организма к защите: «...стоит лишь представить случай животного, — пишет И. П. Павлов, — у которого слюна содержит защитительный яд, чтобы оценить большое жизненное значение этого предварительного приготовления защитительного свойства на случай приближающегося врага»¹.

Условнорефлекторный механизм свертывания крови в первую очередь направлен на предупреждение будущих событий. Изменения, наступившие условнорефлекторно в системе свертывания крови, обеспечат в будущем, в случае ранения животного, ускоренное свертывание крови и тем самым сохранение ему жизни.

Система свертывания крови уже готова к максимально быстрому проявлению своих защитных свойств, но требуется еще одно условие — нарушение целостности организма. Разрушение тромбоцитов, наступающее при кровотечениях, является начальным звеном всего процесса свертывания крови. Свертывание крови, представляя собой цепной процесс, раз начавшись, продолжается до завершения, т. е. образования сгустка.

Что же касается роли вегетативной нервной системы в процессах свертывания крови, то выявилось своеобразие взаимодействия ее отделов.

Большой экспериментальный материал, приведенный в предыдущих главах, показывает синергический характер действия симпатической и парасимпатической нервных систем, по крайней мере в период остановки кровотечения.

Биологическая целесообразность подобного синергического действия обоих отделов вегетативной нервной системы оче-

¹ И. П. Павлов. Полн. собр. соч., т. III, кн. 1, стр. 29, изд-во АН СССР, 1951.

видна, так как одним из решающих условий спасения организма при кровотечениях является способность крови свертываться. Было бы необъяснимо, если бы парасимпатическая нервная система в период остановки кровотечения тормозила бы процесс свертывания, препятствуя образованию тромба. Однако мы допускаем возможность тормозящей свертывание и активирующей (а может быть и симпатической нервной системы) систему, противодействующую свертыванию крови роли парасимпатической нервной системы в последующем, когда для профилактики распространения тромбоза мобилизуются не только местные процессы, но и центральные.

Физиологический механизм свертывания крови рефлекторный и рефлекторно-гуморальный. Его первая фаза — кратковременная, продолжительностью всего только 15—20 минут, и носит нервнорефлекторный характер. Она в наших экспериментах наблюдалась при кратковременном болевом раздражении или при условнорефлекторном изменении свертывания крови.

Вторая же фаза — продолжительная, длительностью до нескольких часов, наступает при продолжительных и сильных раздражениях и обусловлена, видимо, вовлечением гуморально-гормонального звена.

Двухфазный характер регуляции свертывания крови биологически объясним. Кратковременность условнорефлекторных изменений свертывания крови, направленных на подготовку организма к грядущим событиям, обеспечивает скорейший возврат организма к исходному состоянию, если ожидаемое событие не наступило, а при его наступлении — быстрее проявление своих защитных свойств, с пуском в ход следующего — гуморально-гормонального звена.

Нервный импульс, поступающий при болевом раздражении из центральной нервной системы к органам кроветворения и кровераспределения, как нами установлено, вызывает в первую очередь активизацию начальных процессов свертывания крови. Об этом свидетельствует совпадение во времени начала ускорения свертывания крови и повышения тромбопластической активности.

Нервный импульс при кратковременном болевом раздражении вызывает увеличение количества тромбоцитов в периферической крови за счет депонированной крови из печени, селезенки и кожи. Одновременно, надо полагать, происходит активизация плазменных факторов свертывания крови. Все это создает условия для быстрого образования тромбопластина.

Таким образом, началом процесса ускорения свертывания крови при болевом раздражении надо считать поступление нервного импульса к депо крови и к кроветворным органам, в результате деятельности которых повышается тромбопластическая активность крови. Одновременно с этим увеличивается

концентрация фибриногена и несколько спустя и протромбина в крови. что в последующем, надо полагать, положительно скажется на протекание процесса свертывания.

Литературные данные дают основание считать, что активизация системы свертывания крови и быстрое наступление коагуляции сопровождается параллельным снижением активности системы противодействия свертыванию крови.

Не во всех случаях ускорение свертывания крови обусловлено повышением тромбопластической активности (например, в опытах с атропином) и не всегда повышенная тромбопластическая активность крови вызывает укорочение времени свертывания (например, в опытах с пребыванием аминазинированного животного в барокамере). Вероятно, разный характер раздражителей обуславливает активизацию разных звеньев системы свертывания. Если инъекция атропина вызывает ускорение свертывания при одновременном наступлении тромбопении, отсутствии четких изменений содержания протромбина, при неизменном содержании фибрина и пониженной тромбопластической активности, то надо допустить, что в условиях данного эксперимента активизирующимся звеном является какой-то иной фактор.

В нашей работе мы показали физиологическое значение периферических и центральных нервных образований в регуляции свертывания крови.

Становится очевидным, что свертывание крови процесс не автономный, а находится под регулирующим влиянием нервной системы и ее центральных аппаратов. Весь изложенный материал дает основание схему свертывания крови, приведенную нами в конце первой главы, дополнить указанием на влияние нервной системы и тем самым свертывание крови представить как одну из регулируемых нервной системой функций целостного организма (рис. 49).

Надо полагать, что нервная система оказывает влияние не только на изученные нами факторы свертывания крови, но ее влияние распространяется также на другие факторы. Выяснение и подробное изучение этой стороны влияния нервной системы — задача дальнейшей работы.

Наконец, свертывание крови в процессе филогенетического развития стало защитным компонентом двигательного акта.

Кратковременное или длительное максимальное мышечное напряжение возможно только при мобилизации вегетативных функций, обеспечивающих наибольшую эффективность мышечной деятельности.

Одновременно с вегетативными функциями происходит мобилизация и защитных функций, в частности свертывания крови.

Наши данные дают основание полагать, что между регуляторными механизмами двигательного акта и его защитным

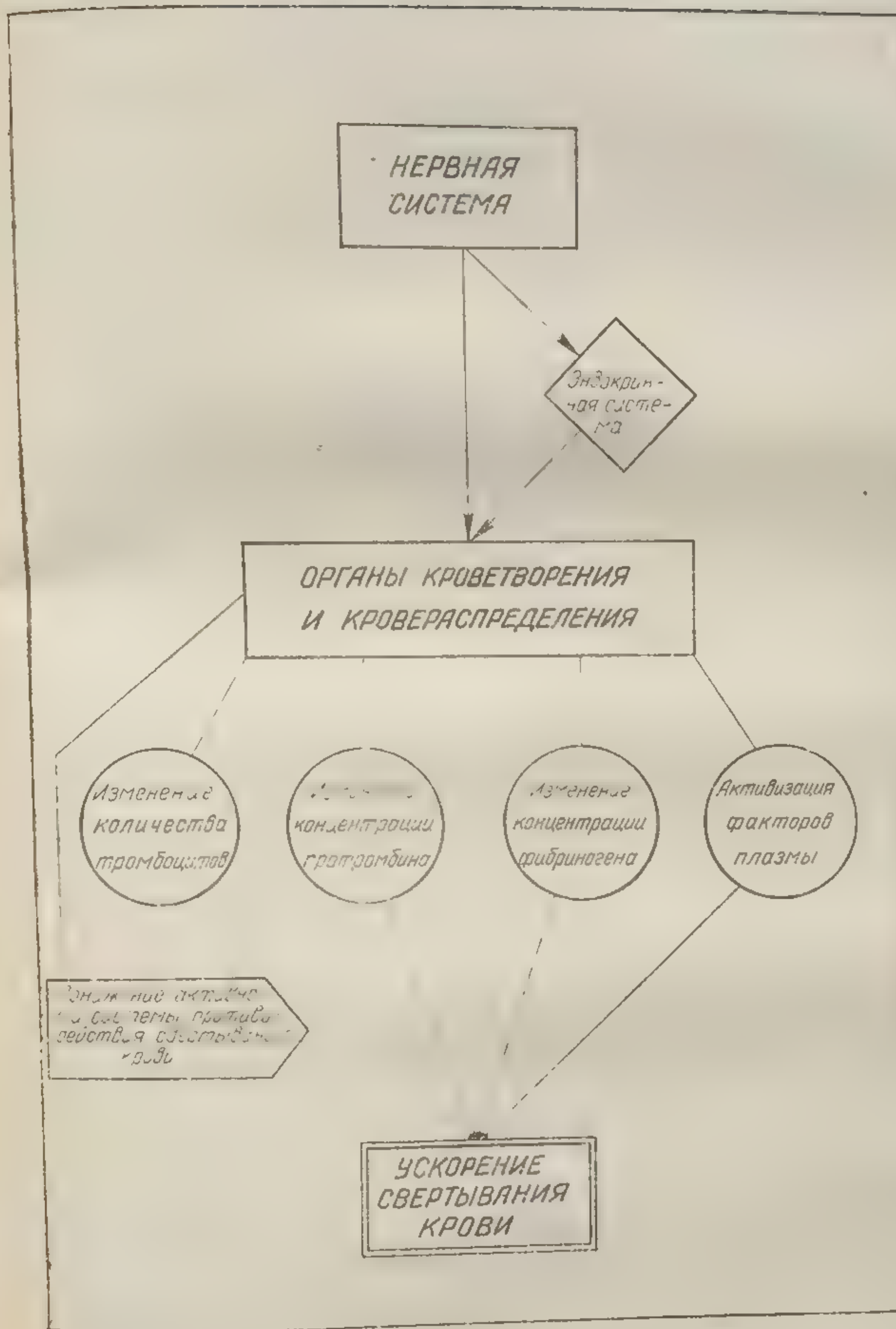


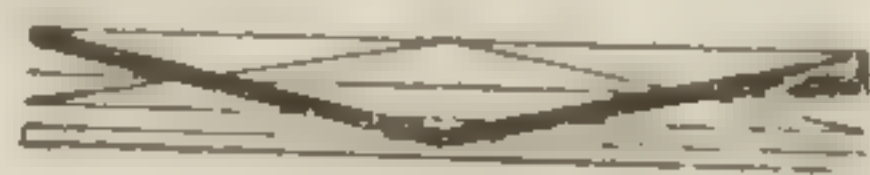
Рис. 49. Регуляция свертывания крови

компонентом существует весьма тесная связь, обеспечивающая своевременное его включение при моторной активности.

Мы не изложили в заключении многих вопросов, затронутых в работе и имеющих принципиальное значение. О них читатель может составить представления по ходу чтения.

При изложении настоящей работы мы стремились к максимальной лаконичности и компактности, полагая, что наиболее убедительным является язык фактов.

Любая книга отстает от жизни. Она не может отражать сегодняшний день. Этой участи не может избежать и настоящая работа. Мы лишь стремились к максимальному сокращению этого разрыва.



1. Абезгауз А. новая модификация охраны матер.
2. Агафонов В. эффект болевого сакова. 56, 195
3. Агеев Г. В. О деление формен мед. ин-та, 2,
4. Алмазов И. Випица. Мед
5. Андреевко тромбина и дисс. канд. 1
6. Андреевко протромбина
7. Андреевко агулянта кро
8. Андреевк АН СССР. 9
9. Андреевк Докл. АН С
10. Андреевк СССР. 1957,
11. Андрианов ливания кро
12. Андрианов менте и кли 189.
13. Андрианов применение
14. Анохин stem in the tex. Commu in Brussels,
15. Анохин форм выпш 1957, 1072.
16. Анохин рефлекс.
17. Анохин стика бло
18. Аршав Журн. не

ЛИТЕРАТУРА

1. А б е з г а у з А. М. Некоторые новые данные о свертывании крови и новая модификация определения протромбина. Вопросы педиатр. охраны матер. и детства, 1952, 2, 45.
2. А г а ф о п о в В. Г. Тормозящее влияние аминазина на центральный эффект болевого раздражения. Журн. невропат. и психиатр. им. Корсакова. 56, 1956, 94.
3. А г е е в Г. В. О рефлекторных влияниях полости желудка на распределение форменных элементов в сосудистой системе. Труды Саратов. мед. ин-та, 2, 1939, 25.
4. А л м а з о в И. В. Происхождение кровяных пластинок. Дисс. докт. Вильница. Мед. ин-т, 1947.
5. А н д р е е н к о Г. В. Значение витамина К и дикумарина в обмене протромбина и тромботропина в организме животного. Автореферат дисс. канд. 1945.
6. А н д р е е н к о Г. В. Влияние дикумарина на концентрацию в крови протромбина и тромботропина. Докл. АН СССР, 61, 1948, 1117.
7. А н д р е е н к о Г. В. Дикумарин и его применение в качестве антикоагулянта крови. Успехи соврем. биол. 32, 89, 1951.
8. А н д р е е н к о Г. В. О некоторых свойствах тромботропина. Докл. АН СССР. 94, 1954, 1133.
9. А н д р е е н к о Г. В. О взаимоотношении тромботропина и тромбина. Докл. АН СССР. 108, 1956, 895.
10. А н д р е е н к о Г. В. О белковой природе тромботропина. Докл. АН СССР. 1957, 112, 474.
11. А н д р и а н о в И. Г. Сухой тромбин Ленинградского института переливания крови и его применения. Хирургия. 1952, 7, 83.
12. А н д р и а н о в И. Г. Сухой тромбин и его применение в эксперименте и клинике. Совр. пробл. гематол. и перелив. крови. 30, 1953, 189.
13. А н д р и а н о в И. Г., Т у г о л у к о в В. Н. Сухой тромбин и его применение. Актуальн. вопросы перелив. крови, 1954, 2, 44.
14. А н о х и н П. К. On the role of the reticular formation on the brain stem in the transmission of uncondition excitation to the cerebral cortex. Communications on the XX international congress of physiologists in Brussels, August, 1956.
15. А н о х и н П. К. Значение ретикулярной формации для различных форм высшей нервной деятельности. Физиол. журнал СССР, 43, 1957, 1072.
16. А н о х и н П. К. Электроэнцефалографический анализ условного рефлекса. Медгиз, 1958.
17. А н о х и н а И. П. Физиологическая и морфологическая характеристика блокирующего действия аминазина на симпатический ганглий. Журн. невропат. и психиатр. им. Корсакова, 56, 1956, 478.
18. А р ш а в с к и й И. А., Г о л ь д ф е л ь д - Х а н о в а Т. М. Содержание протромбина и особенности свертывания крови у кроликов в онтогенезе. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 29, 1950, 317.

19. Аствацатуров М. И. Обзор современного положения проблемы боли. Избран. работы. Л., 1939.
20. Ахмаров М. Т. Изменение морфологии крови у кроликов и белых крыс при непродолжительном воздействии резко пониженного атмосферного давления в барокамере. Бюлл. Узбек. ин-та эксперим. мед. 1939, 1, 43.
21. Багдасаров А. А., Родина Р. И., Гефен Е. Г. Кровяные пластинки при раке и язвенной болезни. Клинич. мед. XXVIII, 1950, 39.
22. Баззян Г. Г., Кудряшов Б. А., Тромботропин как регулятор скорости свертывания крови у разных видов животных и человека. Докл. АН СССР. нов. сер. 63, 1948, 463.
23. Базарон С. Ц. Изменение свертываемости и вязкости крови у хирургических больных с острой гнойной неспецифической инфекцией, леченных отечественным пенициллином. Дисс. канд. М., 1951.
24. Балуда В. П. Влияние болевого раздражения на свертывание крови. Сб. патологич. физиол. и эксперим. терапии. Куйбыш. мед. ин-т, 1, 1951, 41.
25. Балуда В. П. К вопросу о наличии в эритроцитах тромбопластиновых компонентов. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1957, 44, 7.
26. Балуда В. П. Тромбопластическая активность крови — показатель функционального состояния свертывающей системы крови. Науч. труды. Кубан. мед. ин-та. Краснодар, 1958, 16, 63.
27. Бамдас Б. С., Глод Г. Д., Ландо Л. И., Левкович А. И., Тарасов Г. К., Хазен И. М. Материалы к механизму действия аминазина. Журн. невропат. и психиатр. им. Корсакова, 56, 1956, 121.
28. Барбашова З. И. Реакция на острую и хроническую гипоксию у крыс с удаленными верхними шейными симпатическими узлами. Докл. АН СССР, 115, 1957, 414.
29. Баринштейн Л. А. О влиянии экстракта желтого тела на свертываемость крови. Новый хирург. архив. 11, 1927, 417.
30. Бахтияров А. Г. Об общем новокаиновом действии (методика, физиологическая характеристика). Механизм патологических реакций, 16-20, 1950, 220.
31. Баяндуров Б. И. Трофическая функция головного мозга. Москва, 1949, 235.
32. Безалтыных Э. С., Захаров Г. И., Оборотов И. М., Селиванова Г. И. Продолжительность кровотечения и свертываемость крови у кроликов при нормальном и пониженном барометрическом давлении. Тезисы докл. XIV научн. студ. конф. Воронеж. мед. ин-та, 1955.
33. Беленький Г. С. О роли нервной системы в регуляции морфологического состава периферической крови. Клинич. мед. 1950, 9, 52.
34. Беленький М. Л., Стройков Ю. Н. О механизме эритроцитоза при гистологической гипоксии. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 30, 1950, 358.
35. Беленький М. Л., Стройков Ю. Н. О рефлекторном механизме повышения содержания эритроцитов в периферической крови при тканевой гипоксии. Вопросы фармакологии вегет. нервн. сист., М.—Л., 1952, 132.
36. Белик Я. В. Изучение механизма образования фибрина из фибриногена. Вопросы мед. химии. 1, 1955, 239.
37. Белик Я. В., Ходорова Е. Л. Биохимия свертывания крови. Изд. АН УССР, Киев, 1957.
38. Белицер В. А., Белик Я. В. Об образовании и полимеризации фибрин-мономера. Докл. АН СССР, нов. сер., 91, 1953, 895.
39. Белицер В. А., Белик Я. В. Про роль сульфгидрильных групп в образовании фибрина. Укр. биох. журн. 27, 1955, 161.
40. Белицер В. А., Ходорова Е. Л. О природе превращения фибриногена в фибрин. Биохимия, 17, 1952, 676.

41. Беллер Н. Н. К рефлекторной регуляции состава крови при кислородном голодании. Труды Военно-морск. мед. акад., 55, 1956, 315.
42. Белозор П. С. О влиянии некоторых экстрактов и солей на свертываемость крови. Вестник хирургии, 8, 1926, 94.
43. Беспалов В. Г. Свертываемость крови под влиянием некоторых веществ. Новый хирург. архив. 11, 112, Днепропетровск, 1926.
44. Благовидова Л. М. О рефлекторных влияниях в ротовой полости на уровень протромбина крови и время ее свертывания. Саратов. мед. ин-т. Студ. научн. конф., 14-я. Тезисы докл. Саратов, 1954, 47.
45. Благоразумова М. А. О содержании холестерина в препаратах фибриногена и фибрина. Труды Сталинград. мед. ин-та. 8, 1951, 62.
46. Блохин Н. Н. Содержание кальция в крови и скорость свертывания ее при различных способах введения кальция (эксперим. исслед.). Известия Гос. ин-та физич. методов лечения им. И. М. Сеченова, 2, 1928, 317.
47. Богданов О. В. О значении тромботропина в процессе свертывания крови. Тезисы докл. 23-я студ. науч. конф. Северо-Осетин. мед. ин-та, Орджоникидзе, 1956, 9.
48. Богоявленская Н. В. Изучение роли нервной системы в регуляции уровня протромбина, тромботропина и гепарина в кровяном русле. Дисс. канд. Москва, 1955.
49. Богоявленская Н. В. Система свертывания крови и кровоизлияние в мозг под влиянием нервной травмы. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1957, 9, 52.
50. Большаков И. Н., Конюхов С. Т. К методике определения протромбина в крови. Клинич. мед., 33, 1955, 86.
51. Боровская Д. П., Ровинская С. Д. Действие рентгеновых лучей и радия на протромбин крови. Труды науч. сессии центр. науч.-исслед. ин-та рентгенологии и радиологии 23—27 июля 1947, 1949, 150.
52. Боткин С. И. Клинические лекции, 2, 1950.
53. Братчиков Н. Физическое утомление и свертываемость крови. Врач. дело. 1938, 4, 291.
54. Бродовская З. П. К вопросу о развитии тромбоцитов у млекопитающих. Труды Крым. мед. ин-та, 16, 1954, 35.
55. Брюхоненко С. С., Янковский В. Д., Шлегер В. К., Спесарев А. П. Биохимия и фармакология тромбина. Сообщ. 1, 2, 3, 4. Совр. пробл. гематол. и перелив. крови. 1933, 5—6, 38.
56. Брюхоненко С. С., Кречетова Н. П., Янковский В. Д. Биохимия и фармакология тромбина. Сообщ. V. Совр. пробл. гематол. и перелив. крови, 13—14, 1936, 234.
57. Бунатян Г. X., Карагезян К. X. Условнорефлекторные сдвиги некоторых сторон свертывающей системы крови. Докл. АН СССР, 99, 1954, 831.
58. Бычков С. М. Хндронтия — серная кислота и гепарин. Успехи совр. биол. 27, 1949, 297.
59. Бялокоз А. Е. Изменение морфологии и свертываемости крови под влиянием условного раздражителя в опытах с анафилактическим шоком. Сб. науч. работ, посвящ. 25-летию профес. деят. А. Л. Поленова, 1941, 23.
60. Вальтер Е. М. Характерный гемоморфологический и биохимический комплекс при аноксемии. Журн. «Ранний детск. возр.» 8, 1933, 64.
61. Василенко М. Е. Влияние щитовидной железы на морфологический состав периферической крови и пунктата грудины в условиях пониженного атмосферного давления. Военно-мед. акад. Сб. рефератов науч. работ за 1949 г. Л., 1952, 25.
62. Василенко М. Г. Об условнорефлекторном эритроцитозе при гипоксемии. Журн. высш. нерв. деят. 3, 1953, 744.
63. Васильев А. В. Гематология животных. Москва, 1948.

64. Введенский Н. Е. Полное собрание трудов. V, 1954.
65. Веселкин П. Н., Ильин В. С., Чаплыгина З. А. О роли легких в обмене фибриногена. *Вопр. мед. хим.* 1, 1955, 121.
66. Виноградов С. П. О влиянии белков пищи на число тромбоцитов в крови и время ее свертывания. *Труды Саратов. Гос. мед. ин-та*, 2, 1938, 201.
67. Виноградов С. П. К вопросу о динамике числа тромбоцитов в периферической крови новорожденных. *Труды Саратов. мед. ин-та*, 2, 1939, 45.
68. Вишневецкий А. А. Местное обезболивание в хирургии. Обезболивание в хирургии. *Труды Всесоюз. об-ва хирургов.* 1954, 53.
69. Вогралик В. Г. Работы русских ученых по нервной регуляции системы крови. Горький, 1953.
70. Волков В. М. Изменения насыщения крови кислородом у юных спортсменов при физических упражнениях. Тезисы докл. 7-й науч. конф. Смоленск. ин-та физ. культ. Смоленск, 1957.
71. Вольфсон Т. И. К вопросу о механизме действия фибриногеназы. Ленинградский мед. стомат. ин-т. Научная сессия 12. Тезисы докл. Ленинград, 1952, 23.
72. Вольфсон Т. И. Активация фибриногеназы в крови внезапно погибших кошек. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 37, 1954, 31.
73. Вольфсон Т. И., Краймер К. Ф. Активация фибриногеназы крови больных клиники хирургической стоматологии. *Стоматология*, 1954, 1, 31.
74. Войткевич В. И. Влияние мышечной нагрузки на насыщение артериальной крови кислородом в нормальных и гипоксических условиях. *Физиол. журн. СССР*, 1955, 41, 219.
75. Воробьева Е. С. О нервной регуляции содержания протромбина крови. *Казан. мед. журн.* 1958, 1, 27.
76. Гавличек В. Электроэнцефалографическая характеристика условнорефлекторной оборонительной доминанты. *Физиол. журн. СССР*, XLIV, 1958, 4, 305.
77. Гаджиев Н. А. Изменение свертываемости крови, протромбина, кровоточивости и тромбоцитов у спортсменов-альпинистов в высокогорных районах Кавказа. Тезисы докл. 36-го пленума учен. сов. Центр. ин-та гемат. и перелив. крови. 1957, 41.
78. Гартван Н. Р., Кольцова Т. М. Изменение морфологического состава крови человека при кратковременном воздействии пониженного барометрического давления. *Вопросы авиац. физиол.* 1938, 99.
79. Гевондян В. С. К вопросу о рефлекторном влиянии на время свертывания крови в условиях наркоза. *Известия АН Армян. ССР*, 1958, 11, 17.
80. Георгиева С. А. О влиянии отдельных компонентов пищи, гипергликемии и гипогликемии на число тромбоцитов. *Труды Саратов. гос. мед. ин-та*, 2, 1938, 209.
81. Гетвантнер Р. А., Гланц Р. М. Характеристика свертывающей системы крови при острых кровопотерях и направленное усиление гемостатического действия переливания крови. *Укр. съезд хирургов 8-й.* Тезисы докл. Киев, 1957, 107.
82. Глоzman О. С. Новый метод определения времени свертывания крови. *Труды Саратов. Гос. мед. ин-та*, 2, 1939, 15.
83. Глоzman О. С. Об изменении времени свертывания крови при острых кровопотерях. *Арх. пат. анат. и пат. физиол.* 7, 1941, 57.
84. Глоzman О. С., Касаткина Н. П., Коробков Ю. Г., Куршева А. Н., Лик О. Н., Планельс Х. Х., Уварова К. Г., Фейгельсон А. С., Ханин М. Н., Шварц-Гудзинская П. Я. К вопросу о патогенезе гемотрансфузионного шока. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*, 14, 5—6, 1942, 33.
85. Гнетнев В. М., Суковатых Л. С. Изменение протромбинового показателя и времени свертываемости крови у нейрохирурги-

- ческих больных в связи с оперативными вмешательствами на центральной нервной системе. 4-я студ. науч. конф. мед. ВУЗов г. Ленинграда, посвященная развитию физиол. учения И. П. Павлова, 1954, 16.
86. Голованов, Корнеев, Шестаков. Изменения картины белой крови конькобежцев при соревновательном беге их на лыжах. Сб. научно-исслед. трудов по врачебной физкультуре, 1934, 66.
 87. Голованова М. Я. Материалы к изучению условий активизации фибриногенезы. Автореферат дисс. канд. Ин-т физпол. им. Павлова. АН СССР. Ленинград, 1951.
 88. Голованова М. Я. Фибриногеназа. Биохимия, 15, 1950, 256.
 89. Голованова М. Я. Активные препараты фибриногеназы и условия их действия. Ленингр. мед. стомат. ин-т, науч. секция № 12. Тезисы докл. Ленинград, 1952, 21.
 90. Голованова М. Я. Условия активизации и торможения фибриногеназы. Биохимия, 18, 1953, 239.
 91. Голублева Т. М. Свертываемость крови при травматическом шоке. Дисс. канд. М., 1944.
 92. Гольдберг Д. И. Очерки гематологии (кроветворение и нервная система). Томск, 1952.
 93. Горожанин Л. С. Влияние сильного болевого раздражения на морфологический состав крови в онтогенезе. Канд. дисс. (Иванов. мед. ин-т), 1956.
 94. Горожанин Л. С. Изменение клеточного состава крови у детей и подростков при болевых воздействиях. Материалы четвертой науч. конф. по вопросам возраст. морфол., физиол. и биохимии. Москва, 1959.
 95. Горшкова Т. Н., Ломазова Х. Д. Изменение времени свертывания крови и числа тромбоцитов у юных бегунов, пловцов и велосипедистов. Известия АПН РСФСР, 93, 1958, 101.
 96. Гостев В. С. Участие системы свертывания крови в анафилактической реакции. Сообщ. 2. Влияние электролитов и солеваторов на свертывание крови. Арх. биол. наук. 57, 1940, 59.
 97. Гостев В. С., Петряшина М. Н., Поповкина С. А., Сааков А. К. Фагоцитоз, комплемент и свертывание крови при недостатке белка в пище. Труды АМН СССР. Вопросы пит., 1950, 2, 110.
 98. Данилин И. И., Пискунов Н. П. Метод исследования скорости свертывания крови. Врач. дело, 1952, 5, 447.
 99. Девальд М. К. Вегетативная нервная система и свертывание крови. Саратов. мед. ин-т. 16-я научная сессия. Тезисы докл. 1950, 37.
 100. Девальд М. К. Вегетативная система и факторы свертывания крови при острых кровопотерях. Дисс. канд. Саратов, 1950.
 101. Дембо А. Г., Тихвинский С. Б. О новом простом методе определения содержания кислорода в крови. Лаб. дело, 1957, 3, 3.
 102. Джавадян Н. С. Изменения отдельных компонентов свертывающей системы крови при болевых раздражениях. Дисс. канд. М., 1947.
 103. Джавадян Н. С. Изменения отдельных компонентов свертывающей системы крови при введении разных доз адреналина. Фармакол. и токсик. 12, 1950, 28.
 104. Джавадян Н. С. К вопросу об изменениях свертывающей системы крови при экспериментальном травматическом шоке. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 32, 1951, 389.
 105. Джавадян Н. С. К вопросу об изменениях свертывающей системы крови при экспериментальном травматическом шоке. Сообщ. 2. Об изменениях ингредиентов свертывающей системы, морфологического состава и некоторых показателей крови при экспериментальном травматическом шоке. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1, 1952, 31.
 106. Джавадян Н. С. Об изменении числа форменных элементов крови и времени ее свертывания при острых кровопотерях. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1952, 8, 39.
 107. Джавадян Н. С. Об изменении свертывающей системы крови при острых кровопотерях. Сообщ. 3. Изменение количества фибриногена,

- прогрессивности времени и релаксации кровяного сгустка. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1952, 34, 29.
108. Джавадян Н. С. К вопросу о гемостатическом эффекте болевого раздражения и адреналина. Архив патологии. 16, 1954, 22.
 109. Доброхотов Г. С. Влияние гипертонических растворов на свертываемость крови. Терапевт. архив. 29, 1957, 79.
 110. Дрягин К. А., Ниюшкин Н. В., Дрягина О. Н., Мокеев А. М. Изменения морфологического состава крови под влиянием мышечных движений. Казанск. мед. журн. 1928, 8, 721.
 111. Егоров А. П. Изменение картины крови при мышечных движениях. Оттиск — вырезка из моск. мед. журн., 1924, 7, 3.
 112. Егоров А. П. Принципы оценки утомления после мышечной работы по сдвигам картины крови. Физическая культура в научном освещении. II сб. ГЦИФК. 1925.
 113. Егоров А. П. Сдвиги морфологической картины крови как показатель утомления. Труды VIII Всесоюзн. съезда терап. 1926, 22.
 114. Егоров А. П. К вопросу о некоторых реакциях крови. Теория и практ. физкультуры, 1927, 6, 11.
 115. Егоров А. П. К вопросу о моментах взятия проб крови и практической оценке многократных сдвигов картины крови. Теория и практ. физкультуры. 1929, 1, 46.
 116. Егоров А. П. Исследование крови при физических упражнениях. Методика послед. и принципы оценки влияния физ. упр. Сб. под ред. Егорова, 1930, 53.
 117. Егоров А. П. К вопросу о применении метода учета сдвигов картины крови для оценки влияния на организм физических упражнений. Сб. научно-исслед. трудов по врачебно-физкультурной работе. 1934, 25.
 118. Егоров А. П. Новое о фагоцитарной способности лейкоцитов при физических упражнениях. Теория и практ. физкультуры, 1937, 6, 536.
 119. Егоров Б. А. Видоизменение аппарата доктора Ситковского для определения свертываемости крови. Клинич. мед., 1920, 1, 21.
 120. Егоров П. И. Влияние пониженного атмосферного давления на кровообращение и морфологию крови. Основы авиац. мед. М.—Л., 1939, 52.
 121. Елкина В. И., Скоробогатова В. И. Рефлекторные влияния селезенки на свертывание крови. Тезисы докл. III Всесоюзн. конф. студ. науч. об-в мед., стомат. и фармац. ин-тов, 1954, 9.
 122. Жук Д. А. О влиянии болевого раздражения на электрическую чувствительность глаза. Физиол. журн. СССР. 30, 1941, 653.
 123. Зайцева Е. Ф. Влияние коры мозга на свертываемость крови при введении гипертонических растворов. Тезисы докл. II Всесоюзн. конф. студ. науч. об-в мед., фармац. и стомат. ин-тов. 1952, 16.
 124. Зайцева Е. Ф. О нервном механизме действия гипертонических растворов на свертываемость крови. Тезисы XX нов. сер. Саратов. Гос. мед. ин-та, 1953, 44.
 125. Зайцева Е. Ф. О нервном механизме действия внутривенных вливаний гипертонических растворов на свертываемость крови. Автореф. дисс. канд. Саратов, 1955.
 126. Зимкина А. М. Ретикулярная формация и ее роль в регуляции функций мозга в норме и в патологии. Физиол. журн. СССР, XLIV, 1958, 4.
 127. Зубаиров Д. М. Нервно-рефлекторные влияния на свертывание крови в организме с измененной иммунологической реактивностью. Тезисы III Всесоюзн. конф. студ. науч. об-ва мед., стомат. и фармац. ин-тов, 1954, 26.
 128. Зубаиров Д. М. Интерорецептивная регуляция свертывания крови. Сообщ. 1. Рефлекторное влияние с хеморецепторов каротидного синуса на свертываемость крови. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 64, 1957, 7.

129. Зубаиров Д. М. К вопросу о роли центральной нервной системы в регуляции свертываемости крови. Казан. мед. журн. 1, 1958, 21.
130. Зубаиров Д. М. Интероцептивная регуляция свертываемости крови. Сообщ. 3. Рефлекторное влияние антигенных раздражителей на свертываемость крови. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1958, 46, 3.
131. Зубаиров Д. М., Курмаев Г. Влияние синус-рефлекса на свертываемость крови. Тезисы исслед. раб. вып. студ. КГМИ в 1952/53 учеб. году. Казань, 1953, 15.
132. Иванов В. А., Сапрохин М. И., Чекулаев Г. И. Изменения в периферической крови в костном мозгу после физической нагрузки. Физиол. журн. СССР, 36, 1950, 594.
133. Ивановская Е. И. Влияние этилового алкоголя на уровень протромбина в крови. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 6, 1947, 107.
134. Ивановский Ю. С. Влияние электрического раздражения головного мозга на количество тромбоцитов и время свертывания крови. Вопр. клинич. и патол. серд.-сосуд. сист. Курский мед. ин-т, 1, 1951, 45.
135. Иваницкий - Василенко Е. С. Проблема тромбоцитов в физиологии. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 1, 1936, 23.
136. Иваницкий - Василенко Е. С. Проблема протромбина в лаборатории и клинике. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 1947, 6, 41.
137. Иваницкий - Василенко Е. С. Новое, что дали для советской науки наши работы по физиологии и патологии свертывания крови. XIII научная сессия. Тезисы докл. Саратов. гос. мед. ин-та, 1948, 8.
138. Иваницкий - Василенко Е. С. Нервно-гуморальная регуляция свертывания крови и врачебная практика. Тезисы 16 науч. сессии Саратов. гос. мед. ин-та, 1950, 32.
139. Иваницкий - Василенко Е. С. Лекарственные препараты и регуляция свертываемости крови. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 1958, 10, 111.
140. Израэль А. И. Изучение условнорефлекторных изменений крови в горных условиях. Труды Среднеазиатск. гос. ин-та им. В. И. Ленина. Физиология. 3, Ташкент, 1954.
141. Ильин В. С. Фибринолиз. Труды Сталинаб. мед. ин-та, 1, Сталинабад, 1941, 107.
142. Ильин В. С. Фибриногеназа. Успехи совр. биол. 26, 1948, 853.
143. Ильин В. С. Фибриногено- и фибринолитический фактор («фибриногеназа») крови внезапно погибших людей. Биохимия. 14, 1949, 254.
144. Ильин В. С. О причинах жидкого состояния крови внезапно погибших людей. Сб. трудов бюро судебно-мед. эксперт. и кафедры судебной медицины. Сталинаб. мед. ин-т, 4, Сталинабад, 1954, 69.
145. Исмагулова Ф. А. К вопросу физиологии протромбина у некоторых сельскохозяйственных животных. Вест. АН Казах. ССР, 1957, 10, 90.
146. Истаманова Т. С. О геморрагической тромбоцитемии. Клинич. мед. 27, 1949, 78.
147. Калишевская Т. М. Видовая специфичность протромбокиназы кровяных пластинок и тромбоотропина. Докл. АН СССР, 112, 1957, 477.
148. Камалян Г. В. Новые данные о биохимических и физиологических функциях колломина. Тезисы докл. Совещ. по пробл. азот. обмена и нервн. регул. обмена веществ. 1954, 32.
149. Капустник О. П. Взаимоотношения между непосредственными и условными раздражителями и словесными их символами. Основн. механизмы и типы условнорефл. деятельности ребенка, 2, 1930, 11.
150. Карагезян К. Г. Условнорефлекторная регуляция свертывания крови. Автореферат дисс. канд. Ереван, 1954.
151. Карагезян К. Г. Безусловнорефлекторные и условнорефлекторные сдвиги некоторых сторон системы свертывания крови, углевод-

- ного обмена при воздействии различных доз адреналина. Докл. АН СССР, 1958, 118, 142.
152. К а р а с и к о в И. И., Р о м а н о в С. И. Некоторые данные к вопросу об изменении картины белой крови у терармейцев под влиянием марша в 40 км. Вопр. физиол. военного труда и военно-профес. отбора. 1928, 1, 211.
 153. К и и а у И. Влияние редокс веществ, в особенности витамина С, на свертываемость крови. Физиол. журн. СССР, 21, 1936, 831.
 154. К л е б а н с к и й И. Г. К вопросу о влиянии температуры на свертывание крови теплокровных и холоднокровных. Журн. Эксперим. биол. и мед. 6, 1927, 267.
 155. К л и м о в а М. С. О причинах суточных колебаний числа тромбоцитов. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 1936, 1, 127.
 156. К л и м о в а М. С. Влияние вегетативной нервной системы на уровень протромбина крови. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 6, 1947, 63.
 157. К л и м о в а М. С. Влияние никотиновой кислоты на число тромбоцитов. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 6, 1947, 37.
 158. К л и м о в а М. С. Влияние некоторых витаминов на уровень протромбина крови. XIII науч. сессия. Тезисы докл. Саратов. гос. мед. ин-та, 1948, 48.
 159. К о в а л е в с к и й А. А. Фибриноген крови, его происхождение, способы количественного определения и состояние при ряде внутренних заболеваний. Труды Томск. мед. ин-та, 15, Томск, 1949, 287.
 160. К о з л о в с к а я З. И., К р ю к о в а Е. И. Морфология крови при высотных полетах. Вопр. мед. обесп. воздушн. флота. Л., 1934, 115.
 161. К о з л о в с к и й В. Н., М е р к и н а Л. Г. Сравнительная оценка определения протромбина по Квику—Кудряшову и Боровской. Ин-т усовершенствования врачей. Лаб. дело, 1955, 4, 14.
 162. К о н и ф а т о в а Ю. Влияние повреждения обоих полушарий головного мозга у кроликов на скорость свертывания крови. Труды Томск. мед. ин-та. 8, 1947, 257.
 163. К о р о л ь ч у к А. О химизме свертывания крови. Еженедельная клинич. газета им. Боткина, № 2, 1888, 41.
 164. К о т л я р е в с к и й Л. И. Сердечно-сосудистые условные рефлексy на непосредственные и условные раздражители. Физиол. журн. СССР. 20, 1936, 228.
 165. К о ш л а к о в К. В. Динамика количественных изменений эритроцитов, Нв, лейкоцитов при восхождении на горные высоты. Сб. работ. Казах. филиал центр. ин-та перелив. крови, 1940, 1, 91.
 166. К р а в е ц Н. П. О влиянии кислорода на желудочную секрецию, морфологический состав крови, кровяное давление, дыхание и пульс. Мед. паразитология и паразит. болезни. 1953, 2, 257.
 167. К р е с т о в н и к о в А. И., Б о р ч а н и н о в а А., К о р я к и н а А., Л о ж к и н а Н., Н а з а р о в а П., Ч е р к а с о в С. Материалы к вопросу о влиянии 400, 800, 1500, 5000 и 10 000 м пробега на картину белой крови и деятельность почек. Вопр. физ. воспит. и физ. образ. 2, 1928.
 168. К р у г л ы й А. Н., П е т р о в с к и й В. В., Ф е д о т о в Ю. П., Ч е р е ш к е в и ч Е. П. Условнорефлекторная регуляция состава крови при мышечной работе. Труды Астраханск. гос. мед. ин-та, 3, 1935, 38.
 169. К р ю н ц е л ь А. А. Влияние внушения в гипнозе на скорость свертывания крови. Клинич. мед. 10, 1932, 842.
 170. К у д р и н А. Д. К вопросу о влиянии на организм повторных кратковременных пребываний в условиях пониженного парциального давления кислорода. Кислород. голодание и борьба с ним. Л., 1940, 137.
 171. К у д р я ш о в Б. А. Кровоостанавливающее действие тромбина. Госпит. дело. 1-2, 1944, 14.
 172. К у д р я ш о в Б. А. Опыт применения тромбина в качестве гемостатического средства. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 17, 1944, 7.

173. Кудряшов Б. А. Тромбин (его свойства и метод использования в хирургии). Хирургия, 1944, 3, 12.
174. Кудряшов Б. А. Фермент тромбин как кровоостанавливающее средство. Достижения сов. мед. в годы Отеч. войны. 2, Эксперим. мед. М., 1944, 61.
175. Кудряшов Б. А. О новом компоненте в процессе свертывания крови. Докл. АН СССР, Нов. Сер. 60, 1948, 1469.
176. Кудряшов Б. А. Тромбин. Медгиз, 1945.
177. Кудряшов Б. А. Физиологическое и биохимическое значение витаминов. М., 1953.
178. Кудряшов Б. А. Исследования в области проблемы свертывания крови. VIII Всесоюзн. съезд физиол., биох., фармак. (реф. докладов). 1955, 350.
179. Кудряшов Б. А. Проблема свертываемости крови и связанные с ней спорные вопросы. Тезисы докл. XIV Всесоюзн. съезда терапевт. М., 1956, 91.
180. Кудряшов Б. А., Улитина П. Д., Пугачева А. А. Действие витамина К на концентрацию протромбина в крови. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 11, 1941, 99.
181. Кудряшов Б. А., Улитина П. Д., Пугачева А. А. Влияние 2 — метил — 1,4 нафтохинона (аналог витамина К) на концентрацию протромбина у больных с протромбинемией. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 11, 1941, 510.
182. Кудряшов Б. А., Улитина П. Д. Новые данные о тканевом тромбопластическом веществе (протромбокиназа и тромбокиназа). Доклады АН СССР. Нов. сер. 84, 1952, 563.
183. Кудряшов Б. А., Муравьева Л. П., Улитина П. Д. О видовой специфичности тромбогенных компонентов крови. Доклады АН СССР, 88, 1953, 711.
184. Кудряшов Б. А., Улитина П. Д. Изучение тромбопластической активности крови. Докл. АН СССР, 98, 1954, 815.
185. Кудряшов Б. А., Яскина Е. Е. Сравнительное изучение свойств тромботропина и Ас-глобулина. Докл. АН СССР, 95, 1954, 123.
186. Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М. Критический анализ гипотезы Квика о биохимической роли кровяных пластинок в процессе свертывания крови. Доклады АН СССР, 96, 1954, 1029.
187. Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М., Шарова Ю. А. Сравнительное изучение тромбостабильности протромбокиназы и тромбокиназы. Доклады АН СССР. 109, 1956, 156.
188. Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М., Пасторова В. Е., Преображенская М. Е. Недостаточность протромбокиназы крови и тромботропина у спленэктомированных крыс. Докл. АН СССР, 114, 1957, 1128.
189. Кудряшов Б. А., Андреев Г. В., Кукушкин Г. В. Электрофоретические свойства некоторых белковых компонентов свертывания крови. Докл. АН СССР, 1959, 124, 452.
190. Кузин А. М. Биохимия коагуляции крови и действие антикоагулянтов. Тромбозы и эмболии М., 1951, 21.
191. Курлов М. Г. О лейкоцитарном составе нормальной крови человека. Сиб. врач., 1914, 36, 591.
192. Лантош А. Д. Лыжный переход Осташков—Волховстрой. Физиол. основы спорта. Сб. трудов физиолог. лаб. ЦНИИФКа. 1935, 39.
193. Лантош А. Д., Лантсва-Попова М. С., Роткина С. Л. Динамическая картина крови во время и после напряженной физической работы. Клинич. мед. 11, 1933, 1084.
194. Ларионов Л. Ф. О влиянии длительных физических упражнений на морфологический состав крови. Лен. мед. журн. 1928, 4, 45.
195. Левина-Иванова Л. П. О медиаторах крови при пониженном барометрическом давлении. Бюлл. науч. исслед. ин-та ГВФ, 1950, 10, 49.

196. Лейкина Е. М. Значение гепарина в процессе свертывания крови. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1957, 9, 3.
197. Либеров Н. Д. Влияние активных и пассивных мышечных движений на состав белых шариков крови. Дисс. 1914.
198. Ломазова Х. Д. Изменение времени свертывания крови и числа тромбоцитов у юных бегунов и пловцов при спортивных напряжениях. Докл. АПН РСФСР, № 2, 1957, 135.
199. Ломазова Х. Д. Условнорефлекторное изменение времени свертывания крови у человека. Докл. АПН РСФСР, № 3, 1957, 111.
200. Ляховицкая М. М. Изменение картины крови. Сб. науч. иссл. Укр. ин-та физич. культуры, 1939, 11, 122.
201. Макаров Л. Г. Колебание числа тромбоцитов при измененных дыхательных движениях и задержке дыхания. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 1, 1936, 39.
202. Маркарян Н. А., Гамбарян Л. С., Казаров Л. П., Карагезян К. Г. Рефлекторные влияния с интерорецепторов на фагоцитоз, свертывание крови, количество лейкоцитов и тромбоцитов. Физиол. журн. СССР, 62, 1956, 382.
203. Маркосян А. А. К вопросу о влиянии коры головного мозга на изменение свертывания крови у школьников. Материалы первой науч. конф. по вopr. возрасти. морфол. и физиол. Изд. АПН РСФСР, Москва, 1952, 98.
204. Маркосян А. А. Об условнорефлекторном изменении свертывания крови. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, 2, 1953, 911.
205. Маркосян А. А. Об условнорефлекторном влиянии на скорость свертывания крови. XVI совещ. по проблемам высшей нервной деят. Тезисы и рефераты докладов. Изд. АН СССР, 140, 1953.
206. Маркосян А. А. Некоторые вопросы корковой регуляции свертывания крови. Известия АПН РСФСР, 60, 1954, 209.
207. Маркосян А. А. К вопросу о влиянии коры головного мозга на изменение свертывания крови у учащихся. Труды первой науч. конф. по возрасти. морфол. и физиологии. Изд. АПН РСФСР, 1954, 77.
208. Маркосян А. А. Некоторые вопросы физиологии спортивных напряжений школьников. Труды второй науч. конф. по возрасти. морфол. и физиол. Изд. АПН РСФСР, М., 1955, 128.
209. Маркосян А. А. Многочисленный тромбоцитоз. Журн. Теория и практика физической культуры, 18, 1955, 776.
210. Маркосян А. А. О взаимодействии двух сигнальных систем при произвольных процессах. Материалы совещ. по психологии. Изд. АПН РСФСР, 152, Москва, 1957.
211. Маркосян А. А. О взаимодействии сигнальных систем при процессах свертывания крови. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова, 8, 1958, 161.
212. Маркосян А. А. Критерии готовности организма к повторной мышечной деятельности. XII юбилейный междунар. конгрессе спорт. мед. (рефер. сообщ.), Москва, 1958, 178.
213. Маркосян А. А. Новое в значении и регуляции тромбоцитов. Тезисы докл. V объедин. науч. конф. закавказских пед. ин-тов по пробл. физиол. Баку, 1958, 47.
214. Маркосян А. А. Динамика физиологических функций у юных спортсменов при спортивных напряжениях. Известия АПН РСФСР, 93, 1958, 5.
215. Маркосян А. А. Многочисленный тромбоцитоз, возраст и состояние тренированности. Теория и практика физической культуры, 1959, 1, 30.
216. Маркосян А. А. Об изменениях крови участников многодневной велогонки.
217. Маркосян А. А., Смайльс С. С. О тонусе парасимпатической нервной системы при гипоксии. Тезисы докл. V Объединенн. науч. конф. закавказск. пед. ин-тов по пробл. физиол. Баку, 1958, 49.

218. Маркосян А. А., Куликова Н. Н. Влияние вегетативной нервной системы на свертывание крови в онтогенезе. Материалы четвертой научной конференции по вопросам возраст. морфол., физиол. и биохимии. Москва, 1959.
219. Маршак М. Е. О нервных механизмах корреляции между кровоснабжением и вентиляцией легких у человека. Успехи совр. биол., 36, 1953, 209.
220. Маршак М. Е., Маева Т. А. О гипоксемических явлениях при мышечной деятельности. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 41, 1956, 13.
221. Миронovich В. К. Экспериментальные материалы к вопросу о механизме тромбопении и влиянии камполона на тромбоцитоз. Вопр. патол. детства, 3, 1951, 179.
222. Михайлов В. В. Насыщение крови кислородом при статических усилиях и силовых упражнениях динамического характера по данным оксигемометрии. Матер. к итог. сессии Центр. науч.-иссл. ин-та физ. культ. за 1956 г., 1957, 169.
223. Михлин Д. М. Особенности антигеморрагического фактора стигматманса (витамина K₂). Биохимия. 8, 1943, 158.
224. Михлин Д. М. Регуляция свертывания крови и витамин K₂. Сов. мед. 5, 1943, 6.
225. Михлин Д. М. Антигеморрагические витамин K естественного происхождения. Достиж. сов. медицины в годы Отеч. войны. Эксперим. часть. Медгиз, 1944, 82.
226. Могедрович М. Р. Висцероцелия пищеварительного аппарата. Труды Молотовск. стоматол. ин-та, 8, 1949, 275.
227. Муратова А. П., Плевако Е. А., Дедова Н. П. Изменение белой крови при физкультуре. Моск. мед. журн., 5, 1930, 8.
228. Низнер Е. П. Об изменении свертываемости крови у оперированных больных. Рус. клин. 4, 1924, 522.
229. Низнер Е. П. О влиянии операции на изменение свертываемости крови. 16 съезд российских хирург. (Москва, 3-8 мая 1924). 1925, 56.
230. Николаева М. М. Фармакологические воздействия на процесс свертывания крови. Тромбозы и эмболии. 5, 1951, 30.
231. Николаева М. М. Лекарственные вещества и свертываемость крови. Тезисы науч. конф., посвящ. 30-летию со дня смерти Н. П. Кравкова. 1954, 36.
232. Николаева М. М. Фармакологические воздействия на процесс свертывания крови. Тез. докл. отчетн. науч. конф. Моск. фармац. ин-та, 1958, 3.
233. Николаева Н. П. Тромбоциты как один из источников ферментов крови. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 22, 1946, 24.
234. Николаева Н. П. Тромбоциты как один из источников ферментов крови. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 1947, 6, 31.
235. Николаева Н. П. Влияние гипервентиляции легких и задержки дыхания на содержание протромбина в крови. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 6, 1947, 89.
236. Николаева Н. П. Влияние некоторых красящих веществ на уровень протромбина крови. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 6, 1947, 95.
237. Николаева Н. П. Влияние некоторых красящих веществ на число тромбоцитов, уровень протромбина и время свертывания крови. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 23, 1947, 215.
238. Николаева Н. П. О соотношении между числом тромбоцитов, уровнем протромбина в крови и временем ее свертывания. Тезисы докл. 13 науч. сессии Саратов. гос. мед. ин-та, 1948, 49.
239. Николаев А., Пирьова В., Таиков Н. Влияние нервной системы на время свертывания крови. Тезисы 5-й Павловск. сессии (29-31 марта 1956 г.), 1956, 3.
240. Оджахвердизаде С. Р. Влияние раздражения пилорорецепторов печени на свертывание крови. Тезисы докладов V Объединенной науч. конф. Закавказских пед. ин-тов по пробл. физиол. Баку, 1958.

241. Орбели Л. А. Об эффектах ноцицептивных раздражений. Физиол. журн. СССР, 16, 1933, 721.
242. Орбели Л. А. Некоторые основные проблемы боли. Труды Военно-мед. акад. II сб. 1935, 223.
243. Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Медгиз, 1935.
244. Орбели Л. А. Боль и ее физиологический эффект. Журн. природа. 1935, 12, 64.
245. Орбели Л. А. Боль и ее физиологические эффекты. Физиол. журн. 21, 1936, 893.
246. Орехова А. А. Изменение протромбинового времени крови плодов крольчихи на различных этапах внутриутробного развития и при асфиксии. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 8, 1957, 66.
247. Осеченская Г. В. Влияние гетеротрансфузий на основные компоненты свертывающей системы крови. Совр. пробл. гематол. и перелив. крови. 1952, 27, 102.
248. Павленко Т. К. Механизмы регуляции процесса свертывания крови. Дисс. канд. Львов, 1951.
249. Павлов И. П. Полное собрание сочинений. Т. 3, 1951.
250. Павулс А. П. Сердечно-сосудистые условные рефлексы на болевое раздражение. Дисс. канд. 1949.
251. Палладин А. В. Химическая природа витаминов. Киев. 1941.
252. Палладин А. В. Витамин К₁ в борьбе с кровоточивостью и при лечении ран. Сов. мед. 2, 1943, 1.
253. Палладин А. В. Применение метил-нафтохинона (витамина К₂) для борьбы с кровотечениями и для лечения ран. Докл. АН СССР, 41, 1943, 85.
254. Палладин А. В. Синтетические аналоги витамина К и их применение в хирургии и терапии. Достижения сов. мед. в годы Отечеств. войны. Медгиз, 1944, 2, 72.
255. Палладин А. В. Витамин К и его аналоги, их свойства, роль и клиническое применение. Витамин К. Труды конф. по витамину К. 1944, 5.
256. Паниченко П. М. О своеобразных изменениях высшей нервной деятельности при внутрисосудистом введении новокаина. Военно-морск. мед. акад. Труды. Л., 1952, 39, 456.
257. Партев З. Х., Парейшвили Е. А., Авдалбекян Л. М., Пхрихьян И. А. Влияние адреналина и роль центральной нервной системы в процессе свертывания крови. 3-я Арм. республ. науч. сессия по вопр. гематол. и перелив. крови. Тезисы докл. 1954, 23.
258. Перлпип Р. М. Изменения картины белой крови у физкультурников. Вест. здравоохран. Нижне-Волжск. края, 3, 1930, 29.
259. Петелина В. В. К вопросу о методиках исследования высшей нервной деятельности человека. Автореферат дисс. канд. 1952.
260. Пешков Е. М. Динамика изменений скорости оседания эритроцитов у летного состава под влиянием подъемов в барокамере. Военно-мед. журн. 4, 1948, 27.
261. Плященко С. И. Влияние парасимпатической денервации печени на белки крови. Труды Гродн. с.-х. ин-та, 1956, 2, 120.
262. Подобанский В. К. К вопросу о влиянии лимонной кислоты на свертывание крови. Дисс. Спб. 1909.
263. Полежаева А. И. Влияние пектиновой кислоты на свертывание крови. Ж. Фармак. и токсик. 16, 1953, 29.
264. Поляков А. И. К методике определения времени свертывания крови. Физиол. журн. СССР, 61, 1955, 583.
265. Попов Н. И. Влияние реакции среды на феномен свертывания крови. Труды Сталингр. мед. ин-та, 6, 1947, 37.
266. Попов Н. И. Изменение свертывания крови при массивных острых кровопотерях и пептонном шоке. Дисс. канд. Сталинград, 1950.

267. П о п о в а Н. Н. Изменение свертывания крови при массивных острых кровопотерях. Сталинград. гос. мед. ин-т. 10-я науч. сессия. Тезисы докл. 1950, 50.
268. П о п о в а Н. Н. Влияние некоторых катионов на свертывание крови. Труды Сталинград. мед. ин-та, 8, 1951, 87.
269. П о п о в а Н. Н. Изменение свертывания крови при анемизации головного мозга животных. Сталинград. мед. ин-т. Науч. сессия 12. Тезисы докл. 1952, 39.
270. П о п о в а Н. Н. Изменение свертывания крови у животных (собак) при электрораздражении головного мозга. Сб. работ, долож. на 16-й науч. сессии. Сталинград. мед. ин-та. Автореферат. 1956, 18.
271. П о р о т о в а А. Г. Методика определения динамики свертывания крови. Вопр. травмат. и ортопед. 1, Иркутск, 1951, 137.
272. П р о с т я к о в а В. И. О влиянии на число тромбоцитов различных раздражений ротовой полости. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 1, 1936, 31.
273. П р о т о п о п о в А. П. Фармакологические свойства новокаина и физиологическая характеристика его действия на нервную ткань. Обезбол. в хирург. Труды Всесоюзн. об-ва хирургов. 1954, 91.
274. П у н и н К. В. Критический обзор клинических методов определения времени свертывания крови и новый прибор для определения времени и важнейших периодов свертывания крови. Арх. теор. и практ. мед. 1, 1923, 1.
275. Р а у ш е н б а х М. О., Ч е р н о в Г. А. Изучение роли серотонина (5-окситриптамина) в патогенезе острой лучевой болезни. Пробл. гематологии и переливания крови, 1959, 4, 3.
276. Р а х м а н Л. Е. О влиянии болевого раздражения на устойчивость к кровопотере. Известия Акад. Арм. ССР. Биол. и с.-х. науки. 10, 1957, 107.
277. Р а х м и л е в и ч Л. С. Влияние сдвигов в тонусе парасимпатической нервной системы на уровень протромбина крови. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 6, 1947, 55.
278. Р е к е ш е в а А. Ф. К вопросу о знаке заряда тромбина. Сб. трудов науч.-исслед. ин-та эксперим. физиол. и терап. 1, М., 1937, 206.
279. Р е к е ш е в а А. Ф. К вопросу о зависимости противосвертывающей активности синтетических стабилизаторов крови от степени полимеризации их молекул. Биохимия, 9, 1944, 176.
280. Р о ж а н с к и й П. Влияние реакции и минеральных солей на сократимость кровяного сгустка. Рус. физиол. журн. 8, 1925, 19.
281. Р о з е н б е р г А. И., Г а п о н Е. П. Влияние анионов на превращение фибриногена в фибрин. Коллоидный журн. 9, 1947, 209.
282. Р о з е н б л ю м Д. Е., М е п д ю к К. С. К вопросу о множественных сдвигах лейкоцитарной формулы. Моск. мед. журн., 3, 1928, 20.
283. Р о с к и н Г. О., Г р и н б а у м Ф. Т. К вопросу о кровяных пластинках. Сообщ. 1. Микробиол., патол. и инфек. бол. 3, 1926, 213.
284. Р у б а ш е в С. М. Экспериментальные данные к вопросу о влиянии сыворотки на свертываемость крови. Харьк. мед. журн. 1911, 1.
285. Р у б и н ш т е й н Д. Л., Р у т б е р г Р. А. Роль триптического системы в свертывании кровяной плазмы. Совр. пробл. гемат. и перелив. крови. Труды. 22—23, Горький, 1946, 40.
286. Р у б и н ш т е й н Д. Л., П е т р о в а М. П. Влияние ионов кальция на ретракцию фибринового сгустка. Вюлл. эксперим. биол. и мед. 23, 1947, 434.
287. Р у д п е в Г. П., Б е р н ш т е й н П. З. Изменения крови, мочи и кровяного давления у футболистов. Врач. дело, 21—22, 1931, 1155.
288. Р у с а к о в А. В., С к у н д и н а М. Г. О свертываемости трупной крови. Арх. пат. анат. и пат. физиол., 1, 1935, 44.
289. Р у т б е р г Р. А. К вопросу о каталитическом ускорении процесса свертывания плазмы. Докл. АН СССР, 89, 1953, 535.

290. Рутберг Р. А. Современное состояние проблемы свертывания крови. Пробл. гемат. и перелив. крови. 2, 1957, 25.
291. Рысс С. М. Викасол и его применение в клинике внутренних болезней. Врач. дело, 10, 1950, 919.
292. Рысс С. М. Витамины (физиологическое действие, обмен, терапия). Медгиз, 1955.
293. Савенко Н. П. Насыщение крови кислородом у человека при физической работе. Автореф. докл. по гигиене и физиологии труда. Научн. сессия Киевск. науч.-исслед. ин-та гигиены труда и проф. заболеваний. Киев. 1956.
294. Селезнев А. В. О влиянии недостатка кислорода на морфологическую картину крови животных при нормальном и патологическом состоянии организма в условиях острого опыта. Сиб. арх. теор. и клинич. мед. 3, 1928, 743.
295. Семенова К. Н. Обмен красной крови при физической нагрузке. Клинич. мед. 17, 1939, 26.
296. Семенова К. Н. Кровотворение и кроворазрушение при некоторых видах дыхат. недостаточности. Клинич. мед., 27, 1949, 40.
297. Семенская Е. В. Влияние физических упражнений на картину крови. Сб. трудов Груз. НИИФК. 1, 1939, 89.
298. Сергеев А. А., Беллер Н. И. К рефлекторной регуляции состава крови при кислородном голодании. Тезисы докл. науч. конф. по физиол. и патол. дыхан. гипо-и гипероксии и кисл. терапии. Киев, 1955, 163.
299. Сеченов И. М. Избранные произведения. Элементы мысли. 1, АН СССР, 1952.
300. Сеченов И. М. Сб. «Физиология нервной системы». Медгиз. 1952.
301. Симагина В. А. Дыхание эритроцитов. Терапевт. архив. 8, 1930, 381.
302. Синкевич Э. Л. О взаимодействии первой и второй кортикальных сигнальных систем при выработке на один и тот же раздражитель условного тормоза и условного растормаживания. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова. 2, 1952, 640.
303. Словцов Б. И. О влиянии солей кальция на свертывание крови. Рус. врач. 10, 1911, 681.
304. Смоленская Э. П. О словесных символах условного и дифференцировочного раздражителей. На пути к изучению высших форм нейродинамики ребенка. 1934, 304.
305. Соколов А. И. Изменение морфологической картины крови и роль кровяно-одепо при экспериментальной и клинической аноксемии. Дисс. докт. Киев, 1946.
306. Соколов О. М. Зміна морфологічного складу крові і роль кров'яного депо у теплокровних при зниженому парціальному тиску кисню. Мед. журн. 12, 1944, 169.
307. Степанкина М. К. Динамика протромбина крови в течение менструального цикла. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 1947, 6, 75.
308. Степанкина М. К. О протромбине крови девочек в доменструальном периоде. Труды Саратов. гос. мед. ин-та, 6, 1947, 79.
309. Степанова К. П. Тромбоциты в раннем возрасте. Сб. науч. раб. Вороп. обл. ин-та охраны матер. и млад. 2, 1937, 62.
310. Стецюра А. Г. Влияние острой кровопотери на свертывание крови. Киев. мед. ин-т. Труды кафедры патол. физиолог. Киев. 1938, 217.
311. Стрельцов В. В. О природе болей, возникающих у летчиков при высотных полетах. Клинич. мед. 18, 1940, 42.
312. Стройков Ю. И. Влияние веществ, блокирующих передачу нервных импульсов, на лейкоцитарную реакцию. Автореферат. дисс. Л., 1952.
313. Строкина О. С. Картина крови и кроветворных органов при повреждении нервной системы. Труды Томск. мед. ин-та, 13, 1947, 152.

314. Т а т а р и н о в Е. А. К вопросу о кровяных пластинках. Врач. дело. 11—13, Харьков, 1924, 618.
315. Т а т а р и н о в Е. А. К вопросу о кровяных пластинках. Саратов. гос. ун-т. Труды лаб. общей пат. 2, Саратов, 1925, 21.
316. Т и н к е р М. С., Б е р н ш т е й н И. З. Наблюдения над изменениями сердечно-сосудистой системы крови и мочи на соревнованиях по борьбе. Врач. дело 12—13, 1926, 1057.
317. Т о л м а с с к а я Э. С., Т и т а е в а М. А. К вопросу о механизме действий аминазина. Совр. методы исслед. и лечения больных нерв. и психич. заболеваний. Тезисы докл., Ленинград, 1958.
318. Т р а у г о т Н. Н. Взаимоотношение непосредственной и символической проекции в процессе образования условного тормоза. На пути к изучению высших форм нейродинамики ребенка. 1934, 273.
319. Т у г о л у к о в В. Н. О способах определения протромбина крови и применение их в клинике. Автореферат дисс., 1953.
320. Т у г о л у к о в В. Н. К методике определения протромбина крови. Врач. дело, 2, 1953, 151.
321. Т у г о л у к о в В. Н. Микроспособ определения протромбина в крови. Лаборат. дело, 4, 1955, 17.
322. У ж а п с к и й Я. Г. Разрушение эритроцитов в организме при пониженном атмосферном давлении и значение его для регенерации крови. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 19, 1945, 51.
323. У ж а п с к и й Я. Г. К механизму стимуляции кроветворения при гипоксиях. Гипоксия, Киев, 1949, 219.
324. У к о л о в а М. А. Физиологическая роль тканевых веществ (тромбокиназы и гепарина) в регуляции свертывания крови. VII Всесоюзн. съезд физиол., биохим., фармак. Доклады. 1947, 567.
325. У к о л о в а М. А. О взаимодействии кальция с гепарином в процессе свертывания крови. Межкраев. конф. физиол., биохим. и фармак. 8-я. Тезисы докл. Воронеж, 1948, 156.
326. У к о л о в а М. А. Получение, стерилизация и свойства кровоостанавливающего препарата «пульмин». Сб. науч. трудов. Ростов н/Д мед. ин-та. 8, Ростов н/Д, 1948, 13.
327. У к о л о в а М. А. Значение определения протромбина в крови и методика определения. Сб. науч. трудов. Ростов н/Д гос. мед. ин-т. 9, Ростов н/Д, 1949, 101.
328. У к о л о в а М. А. Роль кальция в свертывании крови. Сб. науч. трудов Ростов н/Д. гос. мед. ин-та. 9, Ростов н/Д, 1949, 103.
329. У к о л о в а М. А. О механизме свертывания крови и его нервной регуляции. VIII Всесоюзн. съезд физиол., биохим., фармак. Тезисы докладов. М., 1955, 621.
330. У л и т и н а П. Д., К у д р я ш о в Б. А. Изучение биологической активности аналогов витамина К. Докл. АН СССР, 63, 1948, 465.
331. У л и т и н а П. Д., К у д р я ш о в Б. А. Видовая специфичность протромбокиназы и тромботромбина. Докл. АН СССР, 77, 1951, 673.
332. Ф а р б е р В. Б. Влияние на кроветворение многократного пребывания в камере пониженного давления. Воен. мед. журн. 12, 1946, 27.
333. Ф а р б е р В. Б. О времени наступления реактивных сдвигов в гемопозе при гипоксемии. Клинич. мед. 24, 1946, 57.
334. Ф а р б е р В. Б. Влияние многократного пребывания при пониженном давлении на кроветворение. Кислор. голод и борьба с ним. 99, Л., 1947, 11.
335. Ф е д о р о в а П. И. О витамине К и протромбине при токсических гепатитах с асцитом. Клинич. мед. 26, 1948, 84.
336. Х а у э л л В. Х. Влияние дефибрилизации и инъекции пептона на образование кровяных пластинок в легких. Физиол. журн. СССР. 24, 1938, 464.
337. Х л е б и н к о в а И. М. Активность фибриногенезы крови при инсулиновом шоке, электрошоке и эпилептическом припадке. Тезисы конф. молод. ученых ин-та усоверш. врач. Ленинград, 1954, 59.

338. Хлебникова И. М. Активность фибриногена крови при инсулиновом шоке, электрошоке и эпилептическом припадке. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 39, 1955, 33.
339. Ходорова Е. Л. Про фізико-хімічні властивості фібриногену та фібрин. Укр. біох. журн. 22, 1950, 176.
340. Ходорова Е. Л. Про ферментативну реакцію перетворення фібриногену в фібрин. Укр. біох. журн. 23, 1951, 439.
341. Ходорова Е. Л., Белик Я. В. Метод одержання препарату тромбіну. Укр. біохим. журн. 1956, 28, 142.
342. Хорошко В. К. Повышение свертываемости крови перед эпилептическим припадком как клинический фактор. Невропатология и психиатрия. 1, 1925, 59.
343. Хорошко В. К. Факты, понятия и проблемы в патологии эпилепсии. Клинич. мед. 6, 1928, 1151.
344. Хохлов Н. Ф. О прессорном и депрессорном действии новокаина при внутрисосудистом его введении. Фармак. и токсик. 17, 1954, 30.
345. Хрущева Е. А. К методике определения протромбина в крови. Лаб. дело. 1955, 4, 20.
346. Цвєрава Е. Н., Шотадзе Т. Г., Кобахидзе И. Л. Влияние разрушения коры головного мозга на свертываемость крови. Сб. трудов НИИ перелив. крови им. Г. М. Мухадзе. 2—3, Тбилиси, 1954, 168.
347. Цветкова Е. И. Изменение механизма дыхания и свертываемости крови при травмах грудной клетки. Дисс. канд. Омск, 1953.
348. Цвилюховская Э. Е., Шувалова Е. М., Халабузарь А. Н. К вопросу об определении функционального состояния печени. Клинич. мед. 24, 1946, 52.
349. Цобкалло Г. И. Адаптационно-трофическая функция симпатической нервной системы и свертывание крови. Физиол. журн. СССР, 33, 1947, 651.
350. Цобкалло Г. И. Влияние симпатической денервации артериальной стенки на активность тканевых факторов свертывания крови. Докл. АН СССР, 66, 1949, 765.
351. Цобкалло Г. И. Влияние раздражения симпатического нерва на тканевые факторы свертывания крови. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 32, 1951, 154.
352. Цобкалло Г. И. Роль центральной нервной системы в повышении свертываемости крови. Физиол. журн. СССР, 38, 1952, 628.
353. Цобкалло Г. И. Влияние раздражения блуждающего нерва на тканевые факторы свертывания крови. Физиол. журн. СССР, 61, 1955, 84.
354. Цыганкова Ю. И. Изменение картины крови у спортсменов в предстартовом состоянии и после выполнения физических упражнений. Дисс. канд. Л., 1955.
355. Чаплыгина З. А. Сухие препараты фибриногена и экспериментальная гемофилия. Докл. АН СССР, 72, 1950, 355.
356. Чаплыгина З. А. Некоторые данные о возможности влияния центральной нервной системы на активацию фермента фибриногена. Актуальные вопр. перелив. крови. 1952, 33.
357. Чаплыгина З. А. Материалы к изучению действия фибриногена в опытах на целостном организме. Автореферат дисс. канд. Л., 1953.
358. Чербова Н. А. Симпатомиметические вещества и их влияние на протромбин, свертывание крови и ретракцию кровяного сгустка. 1-я Всесоюз. конф. науч. мед. студ. об-ва. Тезисы докл. 1950, 75.
359. Черкес Л. А., Шекун Л. А. Влияние никотиновой кислоты на свертываемость крови. Реферат науч.-исслед. работ (медико-биол. науки), 1, 1946, 17.
360. Черниговский В. Н., Ярошевский А. Я. Влияние функционального состояния коры больших полушарий головного

мозга на кровяное давление и систему крови. Журн. высш. нервн. деят. 2, 1952, 30.

361. Черниговский В. Н., Ярошевский А. Я. Вопросы нервной регуляции системы крови. Медгиз, 1953.
362. Черняева О. О. Типові эритроцитарні реакції у щурів в умовах зниженого парціального тиску кисня. Медичн. ж. 7, 1937, 81.
363. Чиркин М. Д. Бег на различные дистанции с грузом и изменение лейкоцитарной картины крови. Вопр. физиол. военного труда и военнoprofession. отбора. 1, 1928, 120.
364. Чиркин М. Д. Изменения лейкоцитарной картины крови при различных видах спорта. Моск. мед. журн. 12, 1928, 70.
365. Чиркин М. Д. Картина белой крови и спортивные соревнования. Врачебные исследования физкультурников. 1931, 162.
366. Чувашев А. К. О ступенчатости порогов висцероцепторов V «Ranae temporaria». Докл. АН СССР, 63, 1948, 651.
367. Чулкова З. С. Опыт микроопределения протромбина. Лаб. дело, 1955, 4, 16.
368. Шварц Л. А. К вопросу о слове как условном раздражителе. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 12, 1954, 15.
369. Шведский Б. П. Свертываемость, сахар крови и некоторые связующие их факторы. Совр. пробл. гематол. и перелив. крови. 7—8, 1934, 146.
370. Шведский Б. П. К вопросу об определении тромбина и антитромбина в крови. Физиол. журн. СССР, 26, 1939, 561.
371. Шестаков С. В. Определение тренированности на основе данных функциональных проб сердечно-сосудистой системы и изменений картины белой крови. Труды Горьков. гос. мед. ин-та, 2, 1938, 93.
372. Шмидт А. А. Über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch. Anat. Physiol. 545, 1861.
373. Шмидт А. А. Weiteres. Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch. Anat. Physiol. 428, 1862.
374. Шмидт А. А. О волокнине и причинах ее свертывания. Военно-мед. журн. 86, 1863, 177.
375. Шмидт А. А. О волокнине и причинах ее свертывания. Военно-мед. журн. 90, 1864, 34.
376. Шмидт А. А. О волокнине и причинах ее свертывания. Военно-мед. журн. 90, 1864, 164.
377. Шмидт А. А. О волокнине и причинах ее свертывания. Военно-мед. журн. 91, 1864, 33.
378. Шмидт А. А. Über die Faserstoffgerinnung. Pflüg. Arch. Physiol. des Mensch. 6, 481, 1872.
379. Шмидт А. А. Über die Beziehungen des Faserstoffes zu den farblosen und den roten Blutkörperchen und über die Entstehung der letzteren. Pflüg. Arch. 9, 353, 1874.
380. Шмидт А. А. Über die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den körperlichen Elementen des Blutes. Pflüg. Arch. 11, 515, 1875.
381. Шмидт А. А. Über die Beziehung des Kochsalzes zu einigen thierischen Fermentationsprocessen. Pflüg. Arch. 13, 93, 1876.
382. Шмидт А. А. Bemerkungen zu Olof Hammarstens Abhandlung: Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Pflüg. Arch. 13, 146, 1876.
383. Шмидт А. А. Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen. Dorpat, 1877.
384. Шмидт А. А. Zur Blutlehre. Zeipzig, 1892.
385. Шмидт А. А. Weitere Beiträge z. Blutlehre. Wiesbaden, 1895.
386. Шполянская М. И. Показатель каталазы крови в зависимости от разных видов спорта. Труды Крымского гос. мед. ин-та. 1941, 69.
387. Шубаков В. В. О свертывании крови. Новый хпр. архив. 30, 1934, 342.

388. Шумилина А. И. Характеристика условнорефлекторной деятельности собак при применении аминазина. Журн. невропат. и психиатр. им. Корсакова. 1956, 56, 116.
389. Шустин В. А. Новокаиновое растормаживание и возможное практическое значение его в клинике нейрохирургии. Дисс. канд. 1955.
390. Шустер М. И., Гаевская М. С., Теличева М. И., Тишина Е. Н., Неговский В. А. Гепарин и его свойства. Бюлл. эксп. биол. и мед. 5, 1938, 332.
391. Шустер М. И., Гаевская М. С., Теличева М. И., Тишина Е. Н., Неговский В. А. Получение гепарина и его свойства. Физiol. журн. СССР, 26, 1939, 552.
392. Щастный С. М. К вопросу о кровяных пластинках. Врач. дело. 20—23, 1924, 1191.
393. ЯсакOVA О. И., Левина С. И. О методике определения изотромбинового времени при лечении больных антикоагулянтами. Лаб. дело. 4, 1955, 19.
394. Янковский В. Д., Ярославцев З. А. О новых методах получения антитромбина (гепарина) и некоторых его свойствах. 1-я сессия Моск. об-ва физиол., биохим., фармак. М.—Л., 1941, 312.
395. Ярцев А. И. Изменяется ли у человека морфологический состав периферической крови и время ее свертывания при сильных эмоциях? Лаб. дело. 4, 1956, 11.
396. A c k r o y d I. F. The cause of thrombocytopenia in sedormid purpura. Clin. Sci. 8, 1949, 269.
397. A c k r o y d I. F. The mechanism of the reduction of clot retraction by sedormid in the blood of patients who have recovered from sedormid purpura. Clin. Sci. 8, 1949, 235.
398. A c k r o y d I. F. Role of platelets in coagulation, thrombosis and haemostasis, with some observations on platelet dysfunction, including thrombasthenia. Brit. Med. Bull. 11, 1955, 21.
399. A d a m s S. S. The effects of anaphylactic and peptons shock on the coagulability of rabbit and guinea-pig blood. J. Pharm. Pharmacol. 5, 1953, 580.
400. A d r i a n E. D. The mechanism of the sense organs. Physiol. Rev. 10, 1930, 336.
401. Эдриан Э. Д. Основы ощущений, Медгиз, 1931.
402. A g g e l e r P. M., W h i t e S. G., G l e n d e n i n g M. B., P a g e E. W., L e a k e T. B., B a t e s G. Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency. A new disease resembling haemophilia. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79, 1952, 692.
403. A g g e l e r P. M., W h i t e S. G., S p a c t T. H. Deuterohemophilia: plasma thromboplastin factor B deficiency. Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency Christmas disease, hemophilia B. Blood, 9, 1954, 246.
404. A g g e l e r P. M., S p a c t T. H., E m e r y B. E. Purification of plasma thromboplastin factor B (plasma thromboplastin component) and its identification as a Beta₂ globulin. Science, 119, 1954, 806.
405. A l a g i l l e D. Le complexe prothrombique dans l'exploration fonctionnelle de la cellule hépatique. Etude expérimentale et clinique. Rev. inter. hépatol. 4, 1954, 1.
406. A l b r e c h t s e n O. K. The fibrinolytic activity of human tissues. Brit. J. Haematol., 3, 1957, 284.
407. A l b r e c h t s e n O. K., T h a y s e n G. H. Fibrinolytic activity in human saliva. Acta Physiol. Scand. 35, 1955, 138.
408. A l e x a n d e r B., L a n d w e h r G. Evolution of a prothrombin conversion accelerator in stored human plasma and prothrombin fractions. Amer. J. Physiol. 159, 1949, 322.
409. A l e x a n d e r B., G o l d s t e i n R., L a n d w e h r G. The prothrombin conversion accelerator of serum (SPCA): its partial purification.

- tion and its properties compared with serum Ac-globulin. *J. Clin. Invest.* 29, 1950, 881.
410. Alexander B., Goldstein R., Landwehr G. The labile factor of prothrombin conversion: its consumption under normal and pathological conditions. *J. Clin. Invest.* 30, 1951, 252.
 411. Alexander B., Meyers L., Goldstein R., Gurewicz V., Greenspon L. Abstracts. Elevated SPCA (convertin) complex in pregnancy. Its possible role in pathogenesis of thromboembolism. *J. Clin. Invest.* 33, 1954, 914.
 412. Alexandrowicz J., Blicharski J., Feltynowski F. Les états fonctionnels des plaquettes sanguines, au microscope électronique. *Le Sang*, 25, 1954, 67.
 413. Alkjaersig N., Deutsch E., Seegers W. II. Prothrombin derivatives and the inhibition of thrombin formation with soy bean trypsin inhibitor. *Amer. J. Physiol.* 180, 1955, 367.
 414. Alkjaersig N., Abet., Seegers W. II. Purification and quantitative determination of platelet factor 3. *Amer. J. Physiol.* 181, 1955, 304.
 415. Alkjaersig N., Abet., Johnson S. A., Seegers W. II. An accelerator of prothrombin activation derived from prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 182, 1955, 443.
 416. Alkjaersig N., Seegers W. II. Activation of purified prothrombin in association with preparations of platelet factor 3, platelet cofactor I and Ac-globulin. *Amer. J. Physiol.* 1955, 182, 347.
 417. Alkjaersig N., Seegers W. H. Formation of prothrombin from autoprothrombin by means of liver mitochondria. *Amer. J. Physiol.* 183, 1955, 111.
 418. Amann R., Werle E. Zum Wirkungsmechanismus des Heparins als Antithrombin und zur Dynamik der Fibrinbildung. *Klin. Wochenschr.* 35, 1957, 22.
 419. Apitz K. Über Profibrin. II. Die Bildung von Profibrin bei der Denaturierung des Fibrinogens. *Zts. exp. Med.* 102, 1938, 202.
 420. Apitz K. Die intravitale Blutgerinnung. I. Physiologische Grundlagen und Besonderheiten der intravitale Gerinnung: II. Die Neutralisator des Thrombins. III. Die Wirkung des Thrombins. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 61, 1942, 54.
 421. Artus M., Pagès C. Nouvelle théorie chimique de la coagulation du sang. *Arch. physiol. norm. pathol.* 2, 1890, 739.
 422. Astrup T. Die Thrombinwirkung. Eine Enzymreaktion, die unter dem Einfluss der Ionenstärke steht. *Biochem. Zts.* 313, 1942, 229.
 423. Astrup T. Biochemistry of blood coagulation. *Acta Physiol. Scand.* Suppl. 7, 1944, 11.
 424. Astrup T. Quelques observations sur la coagulation du fibrinogène. *Bull. Soc. chim. biol.* 29, 1947, 391.
 425. Astrup T. Blood clotting and related processes. *Adv. Enzymol.* 10, 1950, 1.
 426. Astrup T. The activation of a proteolytic enzyme in blood by animal tissue. *Biochem. J.* 50, 1951, 5.
 427. Astrup T. The autocatalytic reaction in blood coagulation. *Danish Med. Bull.* 4, 1957, 160.
 428. Astrup T., Darling S. Preparation and purification of thrombin. *Acta Physiol. Scand.* 2, 1941, 22.
 429. Astrup T., Darling S. Measurement and properties of antithrombin. *Acta Physiol. Scand.* 4, 1942, 293.
 430. Astrup T., Darling S. Antithrombin and heparin. *Acta Physiol. Scand.* 5, 1943, 13.
 431. Astrup T., Permin P. M. Fibrinolysis in animal organism. *Nature*, 159, 1947, 681.
 432. Astrup T., Permin P. M. Fibrinokinase and fibrinolytic enzymes. *Nature*, 161, 1948, 689.

433. Astrup T., Sternborff I. An activator of plasminogen in normal urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 81, 1952, 675.
434. Astrup T., Sternborff I. Fibrinolytic activity of tissue extracts and of trypsin. *Nature*, 170, 1952, 981.
435. Axelrod S. L. Some effects of ultrasonic energy upon blood coagulation. *J. Lab. Clin. Med.* 48, 1956, 690.
436. Avery A., Munro F. L. Chemical and electrophoretic studies of fibrinogen prepared by various methods. *Arch. Biochem.* 16, 1948, 33.
437. Back N., Ambrus J., Simpson C., Shulman S. Study on the effect of streptokinase-activated plasmin (fibrinolysin) on clots in various stages of organisation. *J. Clin. Invest.* 37, 1958, 864.
438. Baere L. J., del., Über den Mechanismus der Blutgerinnung. *Biochem. Zts.* 246, 1932, 38.
439. Bagby D., Szara S. The effect of thrombin on the polysaccharide of fibrinogen. *Acta Physiol. Budapesti*, 7, 1955, 179.
440. Bailey K., Astbury W. T., Rudall K. M. Fibrinogen and fibrin as members of the keratin-myosin group. *Nature*, 151, 1943, 716.
441. Bailey K., Bettelheim F. R., Lorand L., Middlebrook W. R. Action of thrombin in the clotting of fibrinogen. *Nature*, 167, 1951, 233.
442. Bailey K., Bettelheim F. R. The nature of the fibrinogen-thrombin reaction. *Brit. Med. Bull.* 11, 1955, 50.
443. Banfei R. F., Tanturi C. A., Bay C. A. Prothrombin in preserved blood. *J. Lab. Clin. Med.* 30, 1945, 512.
444. Barron E. Thiol groups of biological importance. *Adv. Enzymol.* 11, 1951, 201.
445. Baumberger — цит. по Биггсу и Макфарлану, 1957.
446. Beaumont J. L. Syndrome hémorragique acquis du à un anticoagulant circulant (inhibition de la fonction thromboplastique des plaquettes; description d'un test spécifique). *Le Sang*, 25, 1954, 1.
447. Bell W. H., Tomlin S. C. The coagulation mechanism of the blood of the horse with particular reference to its «haemophiloid» status. *J. Comp. Pathol. Therapeut.* 65, 1955, 55.
448. Beller F. K., Mammen E. Untersuchungen über einen dritten Plasmafaktor zur Thromboplastinbildung. *Klin. Wochenschr.* 33, 1955, 155.
449. Bellotti R., Ravera M. Azione di alcuni sali di manganese sulla coagulazione del sangue «in vitro» e «in vivo». *Arch. «E. Maraglino» Patol. clin.* 12, 1956, 1157.
450. Bergsagel D. E. The role of calcium in the activation of the Christmas factor. *Brit. J. Haematol.* 1, 1955, 199.
451. Bergsagel D. E. Viscous metamorphosis of platelets: morphological platelet changes induced by an intermediate product of blood thromboplastin formation. *Brit. J. Haematol.* 2, 1956, 130.
452. Bergsagel D. E., Biggs R. The Christmas factor. *Rev. Haematol.* 10, 1955, 354.
453. Bergsagel D. E., Hougie C. Intermediate stages in the formation of blood thromboplastin. *Brit. J. Haematol.* 2, 1956, 113.
454. Бернар К. Лекции по экспериментальной патологии. Биомедгиз, 1937.
455. Bernard R. D. Similarity to heparin of the clotting inhibitor in acute leucemia the significance of hyperheparinemia in estropenic cholinergic states. *Science*, 107, 1948, 571.
456. Besarge A. Les facteurs plaquettaires. *Le Sang*, 25, 1954, 742.
457. Bessis M., Burstein M. Etudes sur les thrombocytes au microscope électronique. *Rev. clin. hématol.* 3, 1948, 48.
458. Bessis M., Tabuis S. Aspect dynamique des plaquettes sanguines à l'état normal et pathologique. Analyse d'un film en contraste de phase. *Rev. hématol.* 10, 1955, 753.

459. Bettelheim F. R., Bailey K. The products of the action of thrombin of fibrinogen. *Biochem. Biophys. Acta*, 9, 1952, 578.
460. Bidwell E. Fibrinolysins of human plasma. A comparison of fibrinolytic plasma from normal subjects and from cadaver blood with plasmin prepared by activation with chloroform. *Biochem. J.* 55, 1953, 497.
461. Bidwell E. The purification of antihaemophilic globulin from animal plasma. *Brit. J. Haematol.* 1, 1955, 386.
462. Bigelow F. S. Serotonin in activity in blood. *J. Lab. Clin. Med.* 43, 1954, 759.
463. Biggs R. Assessment of clotting efficiency. *Brit. Med. Bull.* 11, 1955, 5.
464. Biggs R., Macfarlane R. G., Pilling J. Observations on fibrinolysis. Experimental activity produced by exercise of adrenaline. *Lancet*, 1, 1947, 402.
465. Biggs R., Macfarlane R. G. Estimation of prothrombin in Dicoumarin therapy. *J. Clin. Pathol.* 2, 1949, 33.
466. Biggs R., Douglas A. S., Macfarlane R. G. The formation of thromboplastin in human blood. *J. Physiol. London*, 119, 1953, 89.
467. Biggs R., Douglas A. S., Macfarlane R. G. The initial stages of blood coagulation. *J. Physiol. London*, 122, 1953, 538.
468. Biggs R., Douglas A. S., Macfarlane R. G. The action of thromboplastic substances. *J. Physiol. London*, 122, 1953, 554.
469. Biggs R., Douglas A. S. The measurement of prothrombin in plasma. *J. Clin. Pathol.* 6, 1953, 15.
470. Biggs R., Macfarlane R. G. Human blood coagulation and its disorders. Oxford, 1957.
471. Billimoria J. D., Lockey E., MacLagan N. F. Some observations on the effect of fats on blood clotting. *Proc. Roy. Soc. Med.* 50, 1957, 623.
472. Bizzozero J. B. Über eine neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Virchow's Arch. pathol. Anat.* 90, 1882, 261.
473. Blombäck M. Studies on antihemophilic globulin. *Acta Paediatr. (Uppsala)*, 47, 1958, 1.
474. Bloom J. Z. The disintegration of human blood platelets after taking up fine quartz particles. *Zts. Zellforsch. mikroskop. Anat.* 40, 1954, 222.
475. Bloom J. Z. The morphology of human blood platelets and the coagulation of human blood in vitro. *Zts. Zellforsch. mikroskop. Anat.* 42, 1955, 365.
476. Bloom G., Gustavson K. H., Swenson A. On the reaction of the thrombocytes to submicroscopic particles in vitro. *Acta Haematol.* 13, 1955, 57.
477. Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. Action du niveau du tonus sympathique et de l'adrénaline circulante sur l'activité électrique cérébrale. Analyse des effets centraux d'une stimulation nociceptive. *Compt. rend. Soc. biol.* 147, 1953, 1162.
478. Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. Tonus sympathique et activité électrique corticale. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 6, 1954, 119.
479. Bordet J., Delange L. Sur la nature du cytozyme. Recherches sur la coagulation du sang. *Ann. Inst. Pasteur*, 27, 1913, 341.
480. Born G. V. Evidence for the formation of a labile phospholipoprotein during the clotting of platelet-rich plasma. *Nature*, 180, 1957, 546.
481. Borrero J., Sheppard E., Wright J. S. Further experiences with blood coagulation after fat meals and carbohydrate meals. *Circulation*, 17, 1958, 936.
482. Bounameaux G. Le rôle du calcium dans l'adhésivité des plaquettes in vitro. *Compt. rend. Soc. biol.* 149, 1955, 817.

483. B o u n a m e a u x G. Recherches sur la mécanisme de la formation de la thromboplastine sanguine. Acta Haematol. 17, 1957, 68.
484. B o y l e s P., F e r g u s o n J., M u e n l k e P. Mechanism involved in fibrin formation. J. Gen. Physiol. 34, 1951, 493.
485. Б о ш е в Н., П о л н а р е в Б. Влияние новокаина на рефлекторную возбудимость центральной нервной системы. Годшник на медицинската академия И. П. Павлова, 6, 1953, 1.
486. B r a c c o M., C u r t i P. C. Ricerche sulla Natura del fattore vasoconstrictore delle plastrine. Haematologica, 37, 1953, 721.
487. B r a c c o M., C u r t i P. C. The vasoconstrictor factor of platelets. Experientia, 10, 1954, 71.
488. B r a m b e l C. E. Proteases in the clotting mechanism. Ann. New York Acad. Sci. 68, 1957, 67.
489. B r a u n s t e i n e r H., F e l l i n g e r K., P a k e s c h F. Structural changes in the platelets as observed by electron microscopy. Blood, 9, 1954, 595.
490. O ' B r i e n J. R. Relation of blood coagulation to lipaemia. Lancet, 2, 1955, 690.
491. O ' B r i e n J. R. The platelet-like activity of serum. Brit. J. Haematol. 1, 1955, 223.
492. O ' B r i e n J. R. The effect of cobra venom and bee venom on plasma. Some evidence on the possible chemical composition of the Christmas factor. Brit. J. Haematol. 2, 1956, 430.
493. O ' B r i e n J. R. The effect of some fatty acids and phospholipids on blood coagulation. Brit. J. Exp. Pathol. 38, 1957, 529.
494. O ' B r i e n J. Phospholipids proteins and platelet-lipoid. Nature, 181, 1958, 4606.
495. O ' B r i e n J. Heparin and Christmas factor. Nature, 181, 1958, 1801.
496. O ' B r i e n J. Factor V in blood coagulation in vitro and a report of a case of factor V deficiency. Brit. J. Haematol. 4, 1958, 210.
497. B r i n k h o u s K. M. Clotting defect in hemophilia: deficiency in a plasma factor required for thromboplastin liberation from platelets. Feder. Proc. 6, 1947, 389.
498. B r i n k h o u s K. M. Clotting defect in hemophilia: deficiency in a plasma factor required for platelet utilisation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 1947, 117.
499. B r i n k h o u s K. M. Plasma antihemophilic factor biological and clinical aspects. Le Sang, 25, 1954, 738.
500. B r i n k h o u s K. M., S m i t h H. P., W a r n e r E. D., S e e g e r s W. H. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. Amer. J. Physiol. 125, 1939, 683.
501. B r i n k h o u s K. M., G r a h a m J. B. Symposium: what is hemophilia? Hemophilia and the hemophiloid states. Blood, 9, 1954, 254.
502. B u c k w a l t e r J. A., B l y t h e W. B., B r i n k h o u s K. M. Effects of blood platelets on prothrombin utilization of dog and human plasma. Amer. J. Physiol. 159, 1949, 316.
503. B u n k e r J. P., G o l d s t e i n R. Coagulation during hypothermia in man. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97, 1958, 199.
504. B u r s t e i n M., Sur l'inactivation de la thrombine par le plasma héparine. Arch. intern. pharmacodyn. théor. 101, 1955, 285.
505. B u r s t e i n M., G u i n a n d A. Sur le pouvoir antithrombinique du fibrinogène de quelques mammifères. Le Sang, 25, 1954, 919.
506. B u r s t e i n M., G u i n a n d A. Sur la coagulabilité du fibrinogène après chauffage du plasma. J. Physiol. Paris, 46, 1954, 799.
507. B u r s t e i n M., G u i n a n d A. Sur la spécificité du fibrinogène des mammifères. Temps de thrombine du plasma de quelques mammifères. Rev. hémat. 9, 1954, 231.
508. B u r s t e i n M., G u i n a n d A. Héparine et consommation de l'antithrombine. Arch. intern. pharmacodyn. théor. 104, 1956, 435.

511. Cannon W. B. The activity of the adrenal gland in the secretion of the vasoconstrictor factor of platelets. 1911, 274.

515. Cannon W. B. The relation of the vasoconstrictor factor of platelets to the time of clotting. 1911, 274.

516. Cannon W. B. The effect of adrenalin on the vasoconstrictor factor of platelets. 1911, 274.

517. Capaldi R. A. The role of the vasoconstrictor factor of platelets in the clotting process. 1911, 274.

518. Cappelletti R. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

519. Chamberlain J. F. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

520. Charga H. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

521. Charga H. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

522. Charga H. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

523. Charga H. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

524. Charles J. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

525. Chevassut M. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

526. Chevassut M. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

527. Cheymol J. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

528. Christensen J. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

529. Christensen J. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

530. Christensen J. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

531. Clausen H. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

532. Clausen H. The effect of the vasoconstrictor factor of platelets on the clotting process. 1911, 274.

136, 1946

22*

509. Burstein M., Guinand M. A. Plaquettes et héparine. Arch. intern. pharmacodyn. ther. 111, 1957, 155.
510. Caccuri S. Globulins et coagulation du sang dans la fatigue. Arch. mal. coeur, 20, 1927, 423.
511. Camera A. Isolamento dal plasma normale di un fattore della coagulatione recentemente individuato (R.T.C.) Boll. Soc.ital. biol. sperim. 29, 1953, 1824.
512. Campbell E. W., Small W. J., Dameshek W. Metabolic activity of human blood platelets. J. Lab. Clin. Med. 47, 1956, 835.
513. Cannon W. B., De la Paz. Emotional stimulation of adrenal secretion. Amer. J. Physiol. 28, 1911, 64.
514. Cannon W. B., Hoskins R. G. The effects of asphyxia hyperpnoae and sensory stimulation on adrenal secretion. Amer. J. Physiol. 29, 1911, 274.
515. Cannon W. B., Mendenhall W. L. Factors affecting the coagulation time of blood. Amer. J. Physiol. 34, 1914, 225.
516. Cannon W. B., Grey H. The hastening or retarding of coagulation by adrenalin injections. Amer. J. Physiol. 34, 1914, 232.
517. Capaldo A., Del Buono Giuseppe. Ricerche sull' attività tromboplastinica dei vari organi e tessuti. Nota Va. Cervello-suo comportamento nelle varie età. Riv. biol. 46, 1954, 253.
518. Cappelletti G. A., Boatto A. Studio della coagulazione dopo ingestione di grassi vegetali. Gaz. intern. med. chir. 63, 1958, 171.
519. Chambers R., Zweifach B. W. Intercellular cement and capillary permeability. Physiol. Rev. 27, 1947, 436.
520. Chargaff E. The coagulation of blood. Adv. Enzymol. 5, 1945, 312.
521. Chargaff E. Studies on the mechanism of the thromboplastic effect. J. Biol. Chem. 173, 1948, 253.
522. Chargaff E., Ziff M., Cohen S. S. The conversion of prothrombin to thrombin followed by means of the radioactive phosphorus isotope. J. Biol. Chem. 135, 1940, 351.
523. Chargaff E., Bendich A., Cohen S. S. The thromboplastic protein: structure properties, disintegration. J. Biol. Chem. 156, 1944, 161.
524. Charles A. F., Scott D. A. Studies on heparin I. The preparation of heparin. J. Biol. Chem. 102, 1933, 425.
525. Chevallier P., Fiehrer A., Bilski-Pasquier G., Samama M. Recherches sur les facteurs antithromboplastiniques dans l'hémophilie. I. L'antithromboplastine plasmatique de Tocantins. Le Sang, 26, 1955, 362.
526. Chevallier P., Fiehrer A., Samama M. En marge de l'hémophilie la déficience en facteur Hageman. Le Sang, 27, 1956, 950.
527. Cheymol L., Leroux M., Levassort C. H. Modification de la coagulabilité chez le lapin au cours de l'hypoxie par depression barométrique modérée. Bull. Soc. chim. biol. 37, 1955, 715.
528. Christensen L. R. Streptococcal fibrinolysis: a proteolytic reaction due to a serum enzyme activation by streptococcal fibrinolysin. J. Gen. Physiol. 28, 1945, 363.
529. Christensen L. R. The activation of plasminogen by chloroform. J. Gen. Physiol. 30, 1946, 149.
530. Christensen L. R., MacLeod C. M. A proteolytic enzyme of serum: characterisation, activation, and reaction with inhibitors. J. Gen. Physiol. 28, 1945, 559.
531. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haematol. 17, 1957, 237.
532. Cohen S. S., Chargaff E. Studies on the chemistry of blood coagulation. The thromboplastic protein from lungs. J. Biol. Chem. 136, 1940, 243.

533. Cohen S. S., Chargaff E. Studies on the chemistry of blood coagulation. XIII. The phosphatide constituents of the thromboplastic protein from lungs. *J. Biol. Chem.* 139, 1941, 741.
534. Cohn E., Oncley J., Strong L., Hughes W., Armstrong H. The characterization of the protein fractions of human plasma. *J. Clin. Invest.* 23, 1944, 417.
535. Cole J. W., Livingstone H., Loughry C. W., Holden W. D. Relationship of sonically disrupted platelets to serum vasoconstrictor activity. *Surgery*, 34, 1953, 482.
536. Collins J. S. The stability of coagulation factors in stored blood. *Med. J. Austr.* 2-18, 1955, 718.
537. Conley C. L., Hartmann R. C., Morse W. D. The clotting behavior of human «platelet-free» plasma: evidence for the existence of a plasma thromboplastin. *J. Clin. Invest.* 28, 1949, 340.
538. Coon R. W., Stewart W. B., Flynn J. E. Role of calcium in the reaction between thromboplastin and stable factor. *Feder. Proc.* 13, 1954, 426.
539. Coon W. A., Duff J. Effects of intravenous human plasmin on the blood clotting mechanism of the dog. *J. Lab. Clin. Med.* 51, 1958, 381.
540. Copley A. L. On the thromboplastic component of geloplastin prepared from placenta or plasma. *Rev. Belge pathol. méd. exp.* 24, 1955, 128.
541. Cowling D. C. Coagulation defects in liver disease. *J. Clin. Pathol.* 9, 1956, 347.
542. Crevelde, van, S. V. Isolation and properties of the third clotting factor in blood-platelets. *Lancet*, 1, 1952, 23.
543. Crevelde, van, S. V. Functional pathology of the platelets. *Acta Haematol.* 12, 1954, 229.
544. Crevelde, van, S. V., Hoorweg R. P., Ottolander G. J., Veder H. A. Isolation of the anti-haemophilic factor from human plasma. *Acta haematol. Basel*, 15, 1956, 1.
545. Cruz W., Oliveira A. Influence of cooling and CO₂ content of blood and clotting time. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 98, 1958, 461.
546. Czuhalski F. Les modifications de la coagulation et de la constitution du sang pendant la digestion. *Compt. rend. Soc. biol.* 90, 1924, 301.
547. Cummine H., Lyons R. N. A study in intravascular thrombosis with some new conceptions of the mechanism of coagulation. *Brit J. Surg.* 35, 1948, 337.
548. Dale H. H., Walpole G. S. Some experiments on factors concerned in the formation of thrombin. *Biochem. J.* 10, 1916, 331.
549. Danielli J. F. Capillary permeability and oedema in the perfused frog. *J. Physiol.* 98, 1940, 109.
550. Dastre A. Fibrinolyse dans le sang. *Arch. physiol. norm. pathol.* 5, 1893, 661.
551. Delage J. Mécanisme de l'hémostase. *Laval. méd.* 18, 1953, 1213.
552. Delezenne C., Pazerski E. Action du serum sanguin sur la gelatine en présence de chloroforme. *Compt. rend. Soc. biol.* 55, 1903, 327.
553. Denys J., Marbais H. Les pertonisations provoquées par le chloroforme. *La Cellula*, 5, 1889, 197.
554. Desforges J., Frederick S., Bigelow F. S. An action of thrombin on platelets in accelerating clotting. *Blood*, 9, 1954, 156.
555. Desforges J. F., Bigelow F. S., Chalmers T. C. The effects of massive gastrointestinal hemorrhage on hemostasis. I. The Blood platelets. *J. Lab. Clin. Med.* 43, 1954, 501.
556. Deutsch E. Differentiation of certain platelet factors in relation to blood coagulation. *Rev. hémat.* 9, 1954, 483.
557. Deutsch E. Über die Thrombokinasbildung und das Verhalten von Thrombozytenfaktor I. bei Hypoproakzelerinämie (Parahämophilie). *Wien. Zts. inn. Med.* 36, 1955, 355.
558. Deutsch E. Blutgerinnungsfaktoren, 1955.

559. Deutsch E., Schaden W. Zur Reinigung und Charakterisierung des VII Blutgerinnungsfaktors. *Biochem. Zts.* 324, 1953, 266.
560. Deutsch E., Frisch auf H. Untersuchungen über die Wirkung des Trypsins auf die Blutgerinnung. *Acta Haematol.* 13, 1955, 161.
561. Deutsch E., Johnson A., Seegers W. H. Differentiation of certain platelet factors related to blood coagulation. *Circulation Research*, 3, 1955, 110.
562. Dick F. W., Jackson D. V., Conley C. L. Surface as a quantitative factor in prothrombin utilization. *J. Clin. Invest.* 33, 1954, 1423.
563. Diebold W., Jühling L. Fibrinogen, Thrombin und Harnstoff. *Biochem. Zts.* 296, 1938, 389.
564. Djerasin J., Klein E., Farber S. Inhibition of thromboplastin generation by hyaluronidare preparation and reversal by lyophilized platelet material and derivatives. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 97, 1958, 481.
565. Donné A. De l'origine des globules du sang, de leur mode formation et de leur fin. *Compt. rend.* 14, 1842, 366.
566. Donnelly T. H., Laskowsky M., Nottley N., Scheraga H. A. Equilibria in the fibrinogen-fibrin conversion. II. Reversibility of the polymerization steps. *Arch. Biochem. Biophys.* 56, 1955, 369.
567. Douglas A. S. Mode of action of coumarin drugs. *Brit. Med. Bull.* 11, 1955, 39.
568. Douglas A. S. The action of heparin in the prevention of prothrombin conversion. *J. Clin. Invest.* 35, 1956, 533.
569. Douglas A. S. Factor V consumption during blood coagulation. *Brit. J. Haematol.* 11, 1956, 153.
570. Douglas A. S., Biggs R. The consumption of some components involved in physiological blood coagulation. *Glasgow Med. J.* 34, 1953, 329.
571. Dreyfus J. Sur un nouvel anticoagulant extrait du tissu musculaire de lapin. *Acta Biochem. Biophys.* 10, 1953, 326.
572. Duckert F., Loeliger A., Koller F. Sur un nouveau facteur de la coagulation du sang, le facteur VII. *Helv. Chim. Acta.* 34, 1951, 2431.
573. Duckert F., Koller F., Matter M. Purification and physiological properties of factor VII from plasma and serum. Separation from prothrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82, 1953, 259.
574. Duckert F., Flückiger P., Koller F. Le rôle du facteur X dans la formation de la thromboplastine sanguine. *Rev. hémat.* 9, 1954, 489.
575. Duckert F., Flückiger P., Isenschmid H. A modification of the thromboplastin generation test. *Acta Haematol.* 12, 1954, 197.
576. Duckert F., Flückiger P., Matter M., Koller F. Clotting factor X. Physiologic and physico chemical properties. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 90, 1955, 17.
577. Dussier de Barenne J. G., Kleinknecht F. Über den Einfluss der Reizung der Grosshirnrinde auf den allgemeinen arteriellen Blutdruck. *Zts. Biol.* 82, 1924, 13.
578. Дюссер де Баренн, Фультон. Функциональная локализация в коре мозга. *Биомедгиз*, 1937.
579. Eagle H. Studies of blood coagulation. I. The role of prothrombin and of platelets in the formation of thrombin. *J. Gen. Physiol.* 18, 1935, 531.
580. Ebbecke U. Über die Fibringerinnung als Polymerisations-Kristallisationsvorgang. *Biochem. Zts.* 1940, 304, 177.
581. Eberth J. C., Schimmelbusch C. Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. *Virchow's Arch. Pathol.* 103, 1886, 39.
582. Edsall J. T. The plasma proteins and their fractionation. *Adv. Prot. Chem.* 3, 1947, 384.

583. Edsall J. T., Fawcett J. F., Scheinberg H. Studies on double refraction flow. III. Human fibrinogen and fraction I of human plasma. *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 1947, 2731.
584. Ehrlich P., Schulman S., Ferry J. The conversion of fibrinogen to fibrin VIII. Sedimentation and viscosity studies on clotting systems inhibited by urea and on solutions of fibrin in urea. *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 1952, 2258.
585. Eichenberger E., Rickhöfen B. Schmidhauser — Kopp M., und Schönholzer G. Über die fibrinolytische Wirkung von Thrombin. *Schweiz. Wochenschr.* 2, 1954, 65.
586. Emmenegger H., Lüscher E. Über den Mechanismus der Gerinnungshemmung einiger Antihistaminica. *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 12, 1954, 13.
587. Engelberg H., Dudley A., Freeman L. An improved method for the determination of plasma heparin. *J. Lab. Clin. Med.* 46, 1955, 653.
588. Epstein E., Quick A. Effect of injecting platelet extract intravenously. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 83, 1953, 453.
589. Fantl P. Thrombin formation and yield in shed blood in relation to thromboplastins and prothromboplastins. *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 32, 1954, 853.
590. Fantl P., Nance M. H. The relation between plasma coagulation time and prothrombin concentration. *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 25, 1947, 95.
591. Fantl P., Nance M. The physiological activation of prothrombin. *Med. J. Austr.* 1, 1948, 128.
592. Fantl P., Nance M. H. The influence of storage on coagulation factors of human plasma. *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 26, 1948, 207.
593. Fantl P., Simon S. E. Fibrinolysis following electrically induced convulsions. *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 26, 1948, 521.
594. Fantl P., Hayes R. A. Formation of thromboplastin in shed mammalian blood. *Nature*, 172, 1953, 303.
595. Fantl P., Nelson J. Coagulation in lymph. *J. Physiol.* 122, 1953, 33.
596. Fantl P., Sawers R. G. Beta-prothromboplastin deficiency causing haemorrhagic tendency resembling haemophilia. *Med. J. Austral.*, 1, 1954, 925.
597. Fantl P., Ward H. A. Comparison of blood clotting in marsupials and man. *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 35, 1957, 209.
598. Fearnley G. R., Lackner R. The fibrinolytic activity of normal blood. *Brit. J. Haematol* 1, 1955, 189.
599. Feissly R. Recherches sur la nature et l'origine de la thrombokinasé plasmatique. *Helv. Med. Acta*, 12, 1945, 215.
600. Feissly R. Nouvelles études sur l'hémophilie III. Contribution à l'étude des anomalies du plasma sanguin, *Helv. Med. Acta*, 12, 1945, 467.
601. Feissly R. Sur la formation de la thromboplastine dans le sang extravasé et sur l'activité de la prothrombine. *Rev. Belge pathol. méd. exp.* 24, 1955, 159.
602. Fell C. K., Ivanovic H., Johnson S. A., Seegers W. H. Differentiation of plasma antithrombin activities. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85, 1954, 199.
603. Fenchel R. L., Seegers W. H. Studies on human clot retraction. *J. Appl. Physiol.* 10, 1957, 71.
604. Ferguson J. H. Observations on the alterations of blood platelets as a factor in coagulation of the blood. *Amer. J. Physiol.* 108, 1933, 670.
605. Ferguson J. H. An intermediary calcium complex in blood coagulation. *Amer. J. Physiol.* 119, 1937, 755.
606. Ferguson J. H. A new blood-clotting theory. *Science*, 97, 1943, 319.
607. Ferguson J. H. Blood cells and plasma. *Proteins*, 1953, 93.

608. Field M. J. Physiol. 122, 1953, 303.

609. Field J. deficiency i

610. Fische gerinnung.

611. Fische 270, 1934,

612. Fitzge Cofactor of 1955, 431.

613. Fleisc med. Woch

614. Flucki Faktor X 84, 1954,

615. Flynn mediate 175,

616. Foni gerinnun

617. Foni mente de

618. Foni Haemat

619. Foni tion der

620. Foni derheil

621. Foni len Th

622. Foni on hun

608. Ferguson J. H., Erikson B. H. The coagulant action of crystalline, trypsin, cephalin and lung extracts. *Amer. J. Physiol.* 661, 1939, 126.
609. Ferguson J. H., Travis R. L., Gerheini E. B. The activation of prothrombin with special reference of thromboplastic enzyme. *Blood*, 3, 1948, 1130.
610. Ferguson J., Johnston Ch., Howell D. A circulating inhibitor (Anti-Acg) specific for the labile factor V of the blood clotting mechanism. *Blood*, 13, 1958, 382.
611. Ferry J. D. The mechanism of polymerization of fibrinogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.* 38, 1952, 566.
612. Ferry J. D. Polymerization of fibrinogen. *Physiol. Rev.* 34, 1954, 753.
613. Ferry J. D., Morrison P. R. Preparation and properties of serum and plasma proteins VIII. The conversion of human fibrinogen to fibrin under various conditions. *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 1947, 388.
614. Ferry J. D., Shulman S. The conversion of fibrinogen to fibrin I. Influence of hydroxyl compounds on clotting time and clot opacity. *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 1949, 3198.
615. Ferry J. D., Shulman S., Gutefreund K., Katz S. The conversion of fibrinogen to fibrin XI. Light scattering studies on clotting systems inhibited by hexamethylene glycol. *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 1952, 5709.
616. Ferry J. D., Shulman S., Foster J. F. The conversion of fibrinogen to fibrin IX. Further flow Birefringence on inhibited clotting systems. *Arch. Biochem. Biophys.* 39, 1952, 387.
617. Fiehrer A., Renault H., Lemonnier A., Funel P. A propos du facteur 10 de Koller. *Le Sang*, 26, 1955, 598.
618. Field M. E. The effect of emotion on the blood-platelet count. *Amer. J. Physiol.* 93, 1930, 245.
619. Field J. E., Spero L., Link K. Prothrombin and fibrinogen deficiency in newborn pups and lambs. *Amer. J. Physiol.* 165, 1951, 188.
620. Fischer A. Einige Untersuchungen über das latente Bild der Blutgerinnung. *Biochem. Zts.* 270, 1934, 261.
621. Fischer A. Über die Aktivierung des Prothrombins. *Biochem. Zts.* 270, 1934, 250.
622. Fitzgerald M. A., Waugh D. F. Characterization of a heparin Cofactor obtained from bovine plasma fraction I. *Arch. Biochem.* 58, 1955, 431.
623. Fleischhacker H. Zur Therapie der Gerinnungsstörungen. *Wien. med. Wochenschr.* 104, 1954, 171.
624. Fluckiger P., Duckert F., Koller T. Die Bedeutung des Faktor X für die Antikoagulantientherapie. *Schweiz. med. Wochenschr.* 84, 1954, 1127.
625. Flynn J. E., Coon R. W. Purification and isolation of certain intermediates formed prior to the activation of prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 175, 1953, 289.
626. Fonio A. Weiterer Beitrag zur Methodik der Untersuchung der Blutgerinnung. *Schweiz. med. Wochenschr.* 2, 1921, 146.
627. Fonio A. Über das funktionelle Verhalten der isolierten Strukturelemente der Thrombocyten, des Hyalomers und des Granulomers. *Acta Haematol.* 6, 1951, 207.
628. Fonio A. Über die dritte Phase der Blutgerinnung und über die Funktion der Strukturelemente der Thrombocyten. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 4, 1953, 1.
629. Fonio A. Über die Morphologie und den Gestaltwandel der hämophilen Thrombocyten. *Schweiz. med. Wochenschr.* 86, 1956, 1439.
630. Forwell G. D., Ingram G. I. The effect of adrenaline injection on human blood coagulation. *J. Physiol.* 135, 1957, 371.

631. Foulger J. H., Mills C. A. The influence of urea upon blood clotting. Amer. J. Physiol. 94, 1930, 51.
632. Frank E., Frank H., Fine J. Traumatic shock XVIII. Plasma prothrombin activity in hemorrhagic shock in the dog. Amer. J. Physiol. 167, 1951, 499.
633. Freeman L., Engelberg H., Dudley A. Plasma heparin levels. I. A method for determination of plasma heparin based on anticoagulant activity. Amer. J. Clin. Pathol. 24, 1954, 599.
634. Frey H., Beiträge zur Sinnesphysiologie der Haut. Klasse KQE. sächs. ges. Wissensch. 23, 1896.
635. Frick P. G., Hagen P. S. Congenital familial deficiency of the stable prothrombin conversion factor, restudy of case originally reported as «idiopathic hypoprothrombinemia». J. Lab. Clin. Med. 42, 1953, 212.
636. Frick P. G. The relative incidence of anti-hemophilic globulin (AHG) plasma thromboplastin component (PTC) and plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency. A study of 55 cases. J. Lab. Clin. Med. 43, 1954, 860.
637. Frick P. G., Hagen P. S. Severe coagulation defect without hemorrhagic symptoms caused by a deficiency of the fifth plasma thromboplastin precursor. J. Lab. Clin. Med. 47, 1956, 592.
638. Friedman M., Rosenman R., Carroll V. Changes in the serum cholesterol and blood clotting time in men subjected to cyclic variation of occupational stress. Circulation, 17, 1958, 852.
639. Frimmer M. Über den Wirkungsmechanismus des Thrombins. Angew. Chem. 65, 1953, 241.
640. Fuchs H. J. Wichtige methodische Einzelheiten bei Blutgerinnungsuntersuchungen sowie eine Isolierungsmethodik des physiologischen gerinnungshemmenden Faktors (Antiprothrombin) aus Blut und Gewebe. Biochem. Zts. 222, 1930, 470.
641. Fullerton H. W., Anastasopoulos G. Anticoagulant therapy. Brit. Med. J. 2, 1949, 1492.
642. Гаммерстен О. Учебник физиологической химии, ч. 1. СПб., 1904.
643. Gasser H. S. The significance of prothrombin and of free and combined thrombin in blood-serum. Amer. J. Physiol. 42, 1917, 378.
644. Gemma G. B., Preis H. Cencetti attuali della coagulazione del sangue; nomenclatura, significato e comportamento del fattori della coagulazione. Minerva med. 48, 1957, 3868.
645. Georgatsos I. G., Hussey C. V., Quick A. J. Nature and action of a new clotting factor obtained from erythrocytes. Amer. J. Physiol. 181, 1955, 30.
646. Gerandas M., Gefno J., Unvardy M. Histamin-heparin-thrombin chain mechanism. Nature, 162, 1948, 257.
647. Gilson W. E., Morrison P. R. Direct recording instrument for the study of clotting phenomena. Rev. Scient. Instrum. 27, 1956, 402.
648. Giorgio A., Francescon M. Un nuevo método para determinar el tiempo de coagulación. Actual. méd. 32, 1956, 574.
649. Goldscheider A. Das Schmerzproblem. Berlin, 1920.
650. Gollub S., Kaplan F. E., Meranze D. R. Qualitative differences between brain and lung thromboplastic suspensions. Amer. J. Physiol. 162, 1950, 293.
651. Gollub S. Action of thromboplastinase on human blood thromboplastin. J. Appl. Physiol. 7, 1955, 409.
652. Gollub S., Feldman D., Schechter D. C., Kaplan F. E., Meranze D. R. Thromboplastinase, a new enzyme which destroys thromboplastin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 1953, 858.
653. Goossens N., Walcher O. Über den thromboembolie-verhütenden Effekt subletaler i. v. Thromboplastindosen. Zts. ges. exp. Med. 129, 1957, 171.

654. G o u c h e r Ch. R., K o c h o l a t y W. Reflectance spectra and some respiratory reactions of bovine, equine and human thrombocytes. Amer. J. Physiol. 188, 1957, 415.
655. G r e e n R. W. Effects of thrombin and platelet concentrations and of clot retraction on fibrin strand Widths. J. Clin. Invest. 34, 1955, 417.
656. G r a h a m J., P e n i c k G., B r i n k h o u s K. Utilization of the antihæmophilic factor during clotting of canine blood and plasma. Amer. J. Physiol. 164, 1951, 710.
657. G r a h a m J. B., B r i n k h o u s K. M. Christmas disease. Brit. Med. J. 2, 1953, 97.
658. G r a h a m J. B., L a n g d e l l K. D., M o r r i s o n F. C., B r i n k h o u s K. M. Serum accelerator factors and antihæmophilic factor (A. H. F.) in early phases of clotting. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87, 1954, 45.
659. G r a h a m H. T., L o w r y O. H., W h e e l w r i g h t F., L e n z M. A., P a r i s h H. H. Distribution of histamine among leucocytes and platelets. Blood, 10, 1955, 467.
660. G r a t i a A., L e v e n e P. A. The role of cephalin in blood coagulation. J. Biol. Chem. 50, 1922, 455.
661. G r a w i t z E. Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig, 1911.
662. G r a y E. J., S c h a e f e r E., L e n s e n H. Studies on the role of an accelerator factor in the blood clotting mechanism. Acta Haematol. 15, 1956, 314.
663. G r o s s R., H e u e r J., S o l t h K. Quantitative Beziehung zwischen Heparin und Thrombocyten. Acta Haematol. Basel, 16, 1956, 147.
664. G u d e W. D., U p t o n A. C., O d e l l T. T. Blood platelets of human and rat. Lab. Invest. 5, 1956, 348.
665. G u e s t M. M. Profibrinolysin, antifibrinolysin, fibrinogen and urine fibrinolytic factors in the human subjects. J. Clin. Invest. 33, 1954, 1553.
666. G u e s t M. M., D a l y B. M., W a r e A. G., S e e g e r s W. H. A study of antifibrinolysin activity in the plasmas of various animal species. J. Clin. Invest. 27, 1948, 785.
667. G u e s t M. M., W a r e A. Fibrinolytic activity of purified thrombin. Science, 112, 1950, 21.
668. G u i l l o t M., F i e h r e r A. Recherches sur quelques facteurs de la retraction du caillot. I. L'action de certains facteurs physiques. Le Sang, 28, 1957, 196.
669. H a a n e n C. A. Recherches sur la proconvertine. Acta Haematol. 16, 1956, 363.
670. H a l l C. Election microscopy of fibrinogen and fibrin. J. Biol. Chem. 179, 1949, 857.
671. H a m m a r s t e n O. Über das Fibrinogen. Pflüg. Arch. 19, 1879, 563.
672. H a m m a r s t e n O. Über die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung. Zts. physiol. Chem., 22, 1896, 333.
673. H a m m a r s t e n O. Weitere Beiträge zur Kenntniss der Fibrinbildung. Zts. physiol. Chem., 28, 1899, 98.
674. H a r d i s t y R. M. The reaction of blood coagulation factors with brain extract. Brit. J. Haematol. 1, 1955, 323.
675. H a r d i s t y R. M., P i n n i g e r J. L. Congenital afibrinogenaemia: further observations on the blood coagulation mechanism. Brit. J. Haematol., 2, 1956, 139.
676. H a r t e r t H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. I. Physiologische und methodische Grundlagen der Thrombelastographie. Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 1952, 284.
677. H a r t e r t H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. II. Die Thrombocytopathien. Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 1952, 293.
678. H a r t e r t H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 1952, 402.

679. H a r t e r t H. Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 1952, 414.
680. H a r t e r t H. Ein Retraktions-Cofaktor in Serum. Klin. Wochenschr. 32, 1954, 139.
681. H a r t m a n F. A., M c C o r d o c k H. A., L o d e r M. M. Conditions determining adrenal secretion. Amer. J. Physiol. 64, 1923, 1.
682. H a r t m a n F. A., R o s e W. J., S m i t h E. P. The influence of burns on epinephrin secretion. Amer. J. Physiol. 78, 1926, 47.
683. H a r t m a n R. S., C o n l e y C. L., L a l l e y J. S. Studies on the initiation of blood coagulation. Bull. John's Hopkins Hosp. 85, 1949, 231.
684. H a s c h e E. Über thrombinfreie Fibrinentstehung in menschlichen Plasma. Naturwissenschaften, 43, 1956, 202.
685. H a w n Cl., P o r t e r K. The fine structure of clots formed from purified bovine fibrinogen and thrombin: a study with electronmicroscope. J. Exp. Med. 86, 1947, 285.
686. H a y e m G. H. Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertebres. Arch. physiol. norm. pathol. 5, 1878, 692.
687. H a y e m G. H. Pathologie experimentale sur le mécanisme de l'arrêt des hémorrhagies. Compt. rend. l'Acad. Sciences. 95, 1882, 18.
688. H e c h t E. New inhibitors of the first-stage of the blood-clotting process. Nature, 167, 1951, 279.
689. H e k m a E. Über das Fibrin und seine Beziehung zu einigen Problemen der Biologie und Kolloidchemie. Mit besonderer Berücksichtigung des Blutgerinnungsproblems. Biochem. Zts. 62, 1914, 161.
690. H e k m a E. Über das Fibrin und seine Beziehung zu einigen Fragen der Biologie und Kolloidchemie. Mit besonderer Berücksichtigung des Blutgerinnungsproblems. Biochem. Zts. 63, 1914, 184.
691. H e k m a E. Über das Fibrin und seine Beziehung zu einigen Problemen der Biologie und Kolloidchemie. Besonderer Berücksichtigung des Blutgerinnungsproblems. Biochem. Zts. 64, 1914, 86.
692. H e r b e r t F. K. The estimation of prothrombin in human plasma. Biochem. J. 34, 1940, 1554.
693. H e r z f e l d E., K l i n g e r R. Studien zur Chemie und Physiologie der Blutgerinnung. II. Weitere Untersuchungen an Fibrinogenlösungen. Das Thrombin und seine Bestandteile. Biochem. Zts. 75, 1916, 145.
694. H e t e n y i E., V a r g a E. Der Regulierungsmechanismus des Thrombinsspiegels nach Schmerzreiz. Acta Physiol. Acad. Hung. 6, 1954, 339.
695. H i c k s N. D. A coagulation disorder due to a factor VII like defect. Med. J. Austr. 2, 1955, 331.
696. H i e b e l G., B o n v a l l e t M., D e l l P. Action de la chlorpromazine («Largactil 4560 RP») en niveau du système nerveux central. La Semaine des hôpitaux. 37, 1954, 2346.
697. H i r o s e R. S. The second phase of thrombin action fibrin resolution. Amer. L. Physiol. 107, 1934, 693.
698. H i r s c h f e l d L., K l i n g e r B. Beiträge zur Physiologie der Blutgerinnung. Biochem. Zts. 68, 1915, 163.
699. H j o r t P., R a p a p o r t S. J., O w r e n P. A. Evidence that platelet accelerator platelet factor I is adsorbed plasma proaccelerin. Blood, 10, 1955, 1139.
700. H j o r t P. F. Intermediate reactions in the coagulation of blood with tissue thromboplastin. Convertin, accelerin, prothrombinase. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 9, 1957, 183.
701. H o l m g r e n H., W i l a n d e r O. Beitrag zur Kenntnis der Chemie und Funktion der Ehrlichschen Mastzellen. Z. Mikr.-Anat. Forsch. 42, 1937, 242.
702. H o u g i e C. Circulating anticoagulants. Brit. Med. Bull. 11, 1955, 16.
703. H o u g i e C. The activation of platelets by plasma. Brit. J. Haematol. 1, 1955, 213.

704. H o u g i e C. The activation of platelets by plasma. *Rev. Belge de pat-hol. méd. exp.* 24, 1955, 141.
705. H o u g i e C. The role of factor V in the formation of blood thromboplastin. *J. Lab. Clin. Med.* 50, 1957, 61.
706. H o u g i e C., B a r r o w E. M., G r a h a m J. B. The Stuart factor: a hitherto unrecognized blood coagulation factor. *Biblioth. Haematol. Suppl. Acta Haematol.* 7, 1958, 336.
707. H o w e l l W. H., H o l t E. The new factorin blood coagulation heparin and pro-antithrombin. *Amer. J. Physiol.* 47, 1918, 328.
708. H ö r d e r M. H., S o k a l G. Der Einfluss von Faktor V auf die Plasmathromboplastinbildung. *Acta Haematol.* 14, 1955, 294.
709. H u l e V., S a b a c k y J., S a x l O. Cinitel VII Smrtelné krvácení způsobené vrozeným nedostatkem činitele VII. *Vnitřní lékařství*, 2, 1956, 608.
710. H u m p h r e y J. H., J a g u e s R. The histamine and serotonin content of the platelets and polymorphonuclear leucocytes of various species. *J. Physiol. (London)* 124, 1954, 305.
711. H u n t e r R. B., W a l k e r W. Neodymium 3-sulphisonicotinate and blood coagulation. *Brit. Med. J.* 1956, 5003, 1214.
712. H u r t a d o A. Blood observations on the Indian natives of the Peruvian Andes. *Amer. J. Physiol.* 100, 1932, 487.
713. H u s s e y C. V., Q u i c k A. J., S t e f a n i n i M., C o n s a l a z i o C. F., S a r g e n t F. Effect of sodium citrate and heparin on removal of calcium from blood and serum by Amberlite. *J. Biol. Chem.* 184, 1950, 105.
714. I g a r a s h i I. Toké uraky gsaccu. *Tokyo J. Med. Sci.* 65, 1957, 158.
715. I m p e r e t i L. Contributo sperimentale alla interpretazione del meccanismo causale della fibrinolisi postoperatoria. *Riv. patol. sperim.* 23, 1939, 313.
716. I n g l e D., N e z a m i s J., P r e s t r u d M. Survival and prothrombin times of eviscerate rats with and without administration of vitamin K. *Amer. J. Physiol.* 161, 1950, 199.
717. I n n e s J., D a v i d s o n L. S. A simple method of estimating prothrombin in capillary blood. *Brit. Med. J.* 1, 1941, 621.
718. I s a a c s, G o r d o n. The effect of exercise of the distribution of corpuscles in the blood stream. *Amer. J. Physiol.* 71, 1924, 106.
719. I s l e r O., R ü e g y R., S t u d e r Q., J ü r g e n s R. Konstitutionsspezifische Wirkung von Vitamin K und Analogen gegen Cumarin-Verbindungen. *Z. Physiol. Chem.* 295, 1953, 290.
720. I t a m i S. Über Atemvorgänge im Blut und Blutregenerationen. *Arch. exp. Pathol. Pharm.* 62, 1910, 92.
721. J a c o x R. P., B a y s R. P. Studies of the «thrombin» effect of fresh serum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70, 1949, 587.
722. J a q u e s L. B. The reducing properties of fibrinogen. *Biochem. J.* 37, 1943, 344.
723. J a q u e s L. B. Blood clotting and hemostasis. *Ann. Rev. Physiol.* 16, 1954, 175.
724. J a q u e s L. B., D u n l o p A. P. The effect of calcium concentration on the prothrombin time of dogs treated with dicumarol. *Amer. J. Physiol.* 143, 1945, 355.
725. J a q u e s L. B., D u n l o p A. P. The effect of calcium concentration on the prothrombin time. *Amer. J. Physiol.* 145, 1945, 67.
726. J a q u e s L. B., W a t e r s E. T. The identity and origin of the anticoagulant of anaphylactic shock in the dog. *J. Physiol.* 99, 1951, 454.
727. J e n k i n s J. S. Hemorrhagic diathesis due to deficiency of factor VII. *J. Clin. Pathol.* 7, 1954, 29.
728. J e n k i n s J. S. The thromboplastic activity of Kussell's viper venom and its relationship to factor VII. *J. Clin. Pathol.* 7, 1954, 287.
729. J e n s e n H., G r a y E. J., S c h a e f e r E. H. Formation of blood thrombokinase. *Acta Haematol.* 13, 1955, 6, 377.

730. Johnson J. Changes in plasma prothrombin and globulin and anti-thrombin concentration following intravenous administration of estrogens. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 94, 1957, 92.
731. Johnson S. A. Activation of purified prothrombin with hemophilic plasma. *Amer. J. Clin. Pathol.* 23, 1953, 875.
732. Johnson S. A., Schneider C. The existence of antifibrinolysin activity in platelets. *Science*. 117, 1953, 229.
733. Johnson S. A., Deutsch E., Seegers W. H. Ultracentrifugal separation of coagulation factors; platelet cofactors and inhibitors. *Amer. J. Physiol.* 179, 1954, 149.
734. Johnson S. A., Seegers W. H. Studies on the plasma defect in hemophilia. *Rev. hématol.* 9, 1954, 529.
735. Johnson S. A., Seegers W. H. The reduction of autoprothrombin II. Activity with dicumarol. *Circulation Research*. 4, 1956, 182.
736. Johnson S. A., Seegers W. H. Platelet factors related to blood clotting. *Biblioth. Haematol. Supp. Acta Haematol.* 7, 1958, 346.
737. Johnston B., Jensen H. Role of plasma accelerator globulin and serum accelerator globulin in conversion of prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 194, 1958, 1.
738. Jorpes J. E. The blood-clotting mechanisms. *Pharmac. J.* 173, 1955, 278.
739. Jorpes E., Bergström S. Heparin: A. Mucoitin Polysulfuric acid. *J. Biol. Chem.* 118, 1937, 447.
740. Jürgens R. Wirkung von Vitamin K auf die Dicumarol — hypoprothrombinämie und die Accelratorfaktoren am lebergeschädigten Kaninchen und nach Leberexstirpation an der Katze. *Acta Hematol.* 3, 1952, 143.
741. Jürgens R. Übersicht der Schriftleitung. Die Blutplättchen und ihre Bedeutung für Blutungsneigung und Thrombusbildung. *Dtsch. med. Wochenschr.* 77, 1952, 1265.
742. Jürgens R. Funktion der Thrombozyten bei Blutung und Thrombose. *Wien. klin. Wochenschr.* 66, 1954, 850.
743. Jürgens J. Eine Methode zur Bestimmung der Faktor VII—Inhibitoraktivität in Plasma und Serum. *Klin. Wochenschr.* 33, 1955, 143.
744. Jürgens J. Ein Besteck für die komplette Analyse des Blutgerinnungssystems. *Z. ges. inn. Med. ihr Grenzgeb.* 10, 1955, 349.
745. Jürgens J. Factor VII-inhibitor. A new physiological serum accelerator inactivation principle. *Acta Haematol.* 14, 1955, 57.
746. Jürgens J. Neue Bestimmungsmethoden und Bedeutung der Anti-thrombine für die Klinik. *Klin. Wochenschr.* 35, 1957, 303.
747. Kadłubowski R. Z badan nad tzw trzecig frakeja krzephacey krwi. *Polsk. arch. med. Wewnetz*, 24, 1955, 195.
748. Kaplan M. H. Nature and role of lytic factor in haemolytic streptococcal fibrinolysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y.* 57, 1944, 40.
749. Kaplan M. H. Action of fibrinolysin (plasmin) on proteins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85, 1954, 142.
750. Kappeler R. Das Verhalten von Faktor V in Serum unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Zts. klin. Med.* 153, 1955, 103.
751. Kast E., Zweibel A. Changes in blood-clotting time and blood-sugar levels in relation to electroshock therapy. *Psychosom. Med.* 16, 1954, 333.
752. Katz S., Gutfreund K., Shulman S., Ferry J. The conversion of fibrinogen to fibrin. X. Light scattering studies of bovine fibrinogen. *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 1952, 5706.
753. Katz S., Shulman S., Tinoco J., Billick J. H., Gutfreund K., Ferry J. D. The conversion of fibrinogen to fibrin XIV. The effect of calcium on the formation and dissociation of intermediate polymers. *Arch. Biochem. Biophys.* 47, 1953, 165.
754. Kaula K. N., von. Extraction and concentration of thromboplastic material from human urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91, 1956, 543.

755. K a u l l a K. N., von. Continuous automatic recording of fibrin formation and fibrinolysis: a valuable tool for coagulation research. *J. Lab. Clin. Med.* 49, 1957, 304.
756. K a u l l a K., von., M c D o n a l d T. The effect of heparin on components of the human fibrinolytic system. *Blood.*, 13, 1958, 811.
757. K e k w i c k R. A., M a c k a y M. E., R e c o r d B. R. Fractionation of human plasma with ether. *Nature*, 157, 1946, 629.
758. K e k w i c k R. A., M a c k a y M. E., N a n c e M. H., R e c o r d B. R. The purification of human fibrinogen. *Biochem J.* 60, 1955, 671.
759. K e l l e r M., M e r z W. R. Die Wirkung der Antikoagulanten auf die Blutproteine. *Gynaecologia*, 136, 1953, 295.
760. K e s s e l e r K., E g l i H., W a c h h o l d e r K. Über die Einwirkung körperlicher Arbeit auf die Blutgerinnung. *Klin. Wochenschr.* 35, 1957, 1088.
761. K e y s A., B u z i n a R., G r a n d e F., A n d e r s o n J. Effects of meals of different fats on blood coagulation. *Circulation*, 15, 1957, 274.
762. K i n g s l e y C. S. Blood coagulation: evidence of an antagonist to factor VI in platelet rich human plasma. *Nature*. 173, 1954, 723.
763. K l e i n P. D., S e e g e r s W. H. The nature of plasma antithrombin activity. *Blood*, 5, 1950, 742.
764. K l e i n E., F a r b e r S., F r e e m a n G., F i o r e n t i n o R. The effects of varying concentrations of human platelets and their stored derivatives on the recalcification time of plasma. *Blood*, 11, 1956, 910.
765. K l e i n E., F i o r e n t i n o R. Effects of varying concentrations of platelets and their lyophilized derivatives on generation of thromboplastin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 94, 1957, 357.
766. K l e i n f e l d G. K., H a b i t D. V. Effect of trypsin on prothrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84, 1953, 432.
767. K l i e n e b e r g e r C. Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig, 1927.
768. K n ü c h e l F. Fibrinogen — Fibrinumwandlung durch eiweißfallende Mittel. *Biochem. Zts.* 319, 1949, 344.
769. K o e n i n g V. L., P e r r i n g s J. D. Physiochemical effects of radiation. I. Effect of X-rays on fibrinogen as revealed by the ultracentrifuge and viscosity. *Arch. Biochem Biophys.* 38, 1952, 105.
770. K o l l e r F. Die moderne Gerinnungslehre in klinischer Sicht. Schweiz. med. Wochschr. 29, 1954, 804.
771. K o l l e r F. Is hemophilia a nosologic entity? *Blood*, 9, 1954, 286.
772. K o l l e r F. Die Physiologie der Blutgerinnung, ihre Bedeutung für die Klinik. *Arch. Exp. Pathol. Pharm.* 222, 1954, 89.
773. K o l l e r F. Klinik und Therapie der plasmatisch bedingten hämorrhagischen Diathesen. Häorrhagischen Diathesen. Internat. Sympos. Springer-Verlag. Wien, 89, 1955.
774. K o l l e r F. Le facteur X. *Rev. hématol.* 10, 1955, 362.
775. K o l l e r F., L o e l i g e r A., D u c k e r t F. Experiments on a new clotting factor (factor VII). *Acta Haematol.* 6, 1951, 1.
776. K o l l e r F., L o e l i g e r A., D u c k e r t F. Le facteur VII. *Rev. hémat.* 7, 1952, 156.
777. K o l l e r F., B a e r P., G e i g e r M. Über die Auslösung des Gerinnungsvorganges. *Acta Haematol.* 18, 1957, 33.
778. K ö p p e l G. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Funktionsmorphologie der Thrombozyten und zum Gerinnungsablauf in normalen menschlichen Nativblut. Frühe Veränderungen der Thrombozyten. *Zts. Zellforsch.* 47, 1958, 401.
779. K ö p p e l J. L., O l w i n J. H. Dehydrogenase activities of human platelets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 86, 1954, 641.
780. K ö p p e l J. L., M u e l l e r D., O l w i n J. H. Nature of the inhibition of thrombin formation by sulfhydryl-oxidizing agents. *Amer. J. Physiol.* 187, 1956, 113.

781. K ü n z e r W., S t r ö d e r J. Gerinnungsstudien bei Kindern. III Mitteilung. Hemoglobin und Blutgerinnung. Ann. Paediatr. 188, 1957, 158.
782. L a k i K. Isolierung und Krystallisierung des Fibrinogens aus Schweineblut. Zts. physiol. Chem. 273, 1942, 95.
783. L a k i K. The action of thrombin on fibrinogen. Science, 114, 1951, 435.
784. L a k i K. The polymerization of proteins: the action of thrombin on fibrinogen. Arch. Biochem. Biophys. 32, 1951, 317.
785. L a k i K. The clotting of fibrinogen. Blood, 8, 1953, 845.
786. L a k i K. Chemistry of prothrombin and some of its reactions. Physiol. Rev. 34, 1954, 730.
787. L a k i K., M o m m a e r t s W. F. Transition of fibrinogen to fibrin as a two-step reaction. Nature, 156, 1945, 664.
788. L a k i K., M i h a l y i E. Action of thrombin on iodinated fibrinogen. Nature, 163, 1949, 66.
789. L a k i K., S t e i n e r R., Polymerization of iodinated fibrinogen. J. Polymer. Sci. 8, 1952, 457.
790. L a k i K., K o m i n z D. R., S y m o n d s P., L o r a n d L., S e e g e r s W. H. The amino-acid composition of bovine prothrombin. Arch. Biochem. Biophys. 49, 1954, 276.
791. L a l l i G. Modifiche del tempo di coagulazione e del tempo protrombine in dotte dalla decompressione esplosiva nel coniglio. Riv. med. aeronaut. 21, 1958, 271.
792. L a m y F., W a u g h D. F. Certain physical properties of bovin prothrombin. J. Biol. Chem. 203, 1953, 489.
793. L a m y F., W a u g h D. F. Transformation of prothrombin into thrombin. Physiol. Rev. 34, 1954, 722.
794. L a n c h a n t i n G. F., W a r e A. G. Identification of a thromboplastin inhibitor in serum and in plasma. J. Clin. Invest. 32, 1953, 381.
795. L a n c h a n t i n G. F., W a r e A. G. The activation of thromboplastin by calcium. Biochem. et Biophys. Acta, 14, 1954, 152.
796. L a n d a b u r u R. II., S e e g e r s W. II. Further studies of prothrombin derivatives. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94, 1957, 708.
797. L a n g d e l l R. D., W a g n e r R. H., B r i n k h a u s K. M. Antihaemophilic factor (AHF) levels following transfusions of blood, plasma and plasma fractions. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 88, 1955, 212.
798. L a s c h H. G. Über die Hemmung von Antithrombin durch Faktor VII. Dtsch. Arch. klin. Med. 201, 1955, 671.
799. L a s c h H., J o i n k e A. Blutgerinnung und Leberfunktion. Arch. klin. Med. 200, 1953, 290.
800. L a s c h H. G., R o k a L. Zur Prothrombinbildung in der Leber. Hoppe-Seyler's. Zts. physiol. Chem. 294, 1953, 30.
801. L a s c h H. G., R o k a L. Über den Bildungsmechanismus der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Faktor VII. Klin. Wochenschr. 32, 1954, 460.
802. L a s k o w s k y M. J., D o n n e l l y T. H., V a n T y n B. A., S c h e r a g a H. A. The proteolytic action of thrombin on fibrinogen. J. Biol. Chem. 222, 1956, 815.
803. L a u r e n t a c i G. La coagulazione emotica dopo somministrazione endovenosa di ormoni estrogeni. Folia endocrinol. 10, 1957, 709.
804. L e e k s m a C. H., C o h e n F. A. Determination of the life of human blood platelets using labeled diisopropylfluorophosphate. Nature, 175, 1955, 552.
805. Л е н г л е й Дж. Автономная нервная система. Госиздат. М.—Л., 1925.
806. L e s l i e E. I., S a n f o r d H. N. The substances involved in the coagulation of the blood of the new-born. V. Prothrombin: quantitative and qualitative studies of platelets in the normal infant. Amer. J. of Diseases. Childr. 51, 1936, 590.
807. L e u p o l d R., v o n. Zur thromboplastischen Wirkung der Erythrocyten. Schweiz. med. Wochenschr. 85, 1955, 911.

808. L e w
dicum
lods.
809. L e w
calcium
27, 19
810. L e w
in dog
Biol.
811. L e w
activa
Proc.
812. L e w
blood.
Amer.
813. L e w
system
nolysc
814. L e w
system
J. Ph
815. L e w
rocon
816. L e w
throm
Clin.
817. L e w
anti-h
1956,
818. L e w
throm
819. L e w
proth
Proc.
820. L e w
celera
1954,
821. L i c
822. L i n
Reizu
823. L i t
J. 58
824. L i t
mbin
825. L o
which
826. L o
ture,
827. L o
rinol
20, 1
828. L o
829. L o
830. L o
1954,
831. L o
Bioch
832. L o
fibrin

808. Lewis D., Munro F., Munro M. Prothrombin determinations in dicumarolized patients; a comparison of the one-stage and bedside methods. *J. Lab. Clin. Med.* 35, 1950, 16.
809. Lewis J. H., Ferguson J. H. Thrombin formation I. The role of calcium serum Ac-globulin and tissue thromboplastin. *J. Clin. Invest.* 27, 1948, 778.
810. Lewis J. H., Ferguson J. H. Effects of intravenous injection in dogs of staphylokinase and dog serum fibrinolysin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 71, 1949, 677.
811. Lewis J. H., Ferguson J. H., Jackson B. G. Bacterial activators (lysokinases) of the fibrinolytic enzyme system of serum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 72, 1949, 703.
812. Lewis J. H., Ferguson J. H. A proteolytic enzyme system of the blood. III. Activation of dog serum profibrinolysin by staphilokinase. *Amer. J. Physiol.* 166, 1951, 594.
813. Lewis J. H., Ferguson J. H. Studies on a proteolytic enzyme system of the blood. IV. Activation of profibrinolysin by serum fibrinolysokinase. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 78, 1951, 184.
814. Lewis J. H., Ferguson J. H. Studies on a proteolytic enzyme system of the blood. V. Activation of profibrinolysin by trypsin. *Amer. J. Physiol.* 170, 1952, 636.
815. Lewis J. H., Fresh J. W., Ferguson J. H. Congenital hypoproconvertinemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84, 1953, 651.
816. Lewis J. H., Ferguson J. H. Partial purification of human prothrombin and proconvertin. Their characteristics and interaction. *J. Clin. Invest.* 32, 1953, 915.
817. Lewis J. H., Didisheim P. Production of anti-human PTC and anti-human proconvertin in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 93, 1956, 429.
818. Lewis J. H., Didisheim P. Comparison of tissue and plasma thromboplastic activities. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 94, 1957, 686.
819. Lewis M. L., Ware A. G. A simple procedure for separation of prothrombin and accelerator globulin from citrated human plasma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84, 1953, 636.
820. Lewis M. L., Ware A. G. The mechanism of action of human accelerator globulin and its relation to other clotting factors. *Blood*, 9, 1954, 520.
821. Liere E. I., van. Anoxia, its effect on the body, 1947.
822. Linke P. G., Polak R. Über Veränderungen der Prothrombinzeit bei Reizung vegetativer Nervenstämm. *Zts. Biol.* 108, 1956, 341.
823. Littleton J. W. The antithrombin activity of heparin. *Biochem. J.* 58, 1954, 15.
824. Litwin J. Wpływ drażnienia nerwu błednego na aktywnose prothrombine krwi krolikow. *Acta Physiol. Polon.* 2, 1951, 22.
825. Loomis E. C., Seegers W. H. Purified prothrombin: factors which influence its activation. *Arch. Biochem.* 5, 1944, 265.
826. Loomis E. C., George Ch., Ryder A. Fibrinolysin: nomenclature, unit, assay, preparation and properties. *Arch. Biochem.* 12, 1947, 1.
827. Loomis E. C., Ryder A., George Ch. Fibrinolysin and antifibrinolysin biochemical concentration of antifibrinolysin. *Arch. Biochem.* 20, 1949, 444.
828. Lorand L. Fibrin clots. *Nature.* 166, 1950, 694.
829. Lorand L. Fibrino-peptide. *Biochem. J.* 52, 1952, 200.
830. Lorand L. Interaction of thrombin and fibrinogen. *Physiol. Rev.* 34, 1954, 742.
831. Lorand L., Middlebrook W. R. Studies on fibrino-peptide. *Biochem. et biophys. Acta.* 9, 1952, 581.
832. Lorand L., Middlebrook W. R. The action of thrombin on fibrinogen. *Biochem. J. (London)*, 52, 1952, 196.

833. L o r a n d L., A l k j a r s i g V., S e e g e r s W. Carbohydrate and nitrogen distribution during the activation of prothrombin in sodium citrate solution. Arch. Biochem. Biophys. 45, 1953, 312.
834. L o r a n d L., L a k i K. A simple method for purifying an activator of prothrombin (antihemophilie factor). Biochem. et Biophys. Acta. 13, 1954, 448.
835. L o r a n d L., D i c k e n m a n R. C. Assay method for the «fibrin-stabilizing» factor. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89, 1955, 45.
836. L o s n e r J., V o l k B. Citrate clotting time in anticoagulant therapy. Amer. J. Clin. Pathol. 23, 1953, 866.
837. L o s n e r J. A., V o l k B. The influence of temperature upon the heparin and citrate clotting times. Amer. J. Med. Sci. 226, 1953, 61.
838. L o v e l o c k J. E., P o r t e r f i e l d J. S. Blood coagulation: its prolongation in vessels with negatively charged surfaces. Nature, 167, 1951, 39.
839. L o v e l o c k J. E., P o r t e r f i e l d B. M. Blood clotting; the function of electrolytes and of calcium. Biochem. J. 50, 1951, 415.
840. L u n d s t e e n E. On the clot-retraction of the Blood. Acta Med. Scand. 112, 1942, 302.
841. L u p t o n A. The effect of perfusion through the isolated liver on the prothrombin activity of blood from normal and dicumarol treated rats. J. Exp. Med. 86, 1947, 285.
842. L ü s c h e r E. F. Die physiologische Bedeutung der Thrombocyten, Schweiz. med. Wochenschr. 14, 1956, 345.
843. L ü s c h e r E. F. Beeinflussung der Retraktion durch Plasmafaktoren. Schweiz. med. Wochenschr. 85, 1955, 912.
844. L ü s c h e r E. F. A dialyzable factor plasma responsible for the «viscous metamorphosis» of the blood platelets. Its role in clot retraction and haemostasis. Experientia, 12, 1956, 268.
845. L ü s c h e r E. F. Ein fibrinstabilisierender Faktor aus Thrombocyten. Schweiz. med. Wochenschr. 87, 1957, 1220.
846. L y o n s R. N. Thiol-vitamin K mechanism in the clotting of fibrinogen. Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. 23, 1945, 131.
847. L y o n s R. N. Mechanism of blood coagulation. Nature, 169, 1952, 453.
848. L y o n s R. N. A prothrombin-fibrinogen complex and its relation to prothrombin estimations. Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci. 32, 1954, 113.
849. M c C l a u g h r y R. I. Concentration of a prothrombin conversion accelerator and thrombin precursor from serum. Amer. J. Physiol. 186, 1956, 335.
850. M c C l a u g h r y R. I., S e e g e r s W. H. Prothrombin, thromboplastin, Ac-globulin and platelet accelerator: quantitative interrelationships. Blood, 5, 1950, 303.
851. M c E l f r e s h A. E., S h a r p s t e e n J. R., A k a b a n e E. The generation of thromboplastin and levels of plasma thromboplastin component in the blood of infants. Pediatrics, 17, 1956, 870.
852. M a c f a r l a n e R. G. Fibrinolysis following operation. Lancet, 1, 1937, 10.
853. M a c f a r l a n e R. G. Critical review: the mechanism of haemostasis. Quart. J. Med. 33, 1941, 1.
854. M a c f a r l a n e R. G. The action of soya-bean trypsin inhibitor as an antithromboplastin in blood coagulation. J. Physiol. 106, 1947, 104.
855. M a c f a r l a n e R. G. Blood coagulation and thrombosis: introduction. Brit. Med. Bull. 11, 1955, 1.
856. M a c f a r l a n e R. G., B i g g s R. Observation on fibrinolysis spontaneous activity associated with surgical operations, trauma etc. Lancet, 2, 1946, 862.
857. M a c f a r l a n e R. G., B i g g s R. Fibrinolysis, its mechanism and significance. Blood, 111, 1948, 1167.

858. Machéboeu M. A propos de la préparation de la Thromboplastine. Arch. Sci. Physiol. 2, 1948, 273.
859. Macht D. Y., Hoffmaster T. An improved method for measuring coagulation time. Science, 115, 1952, 91.
860. McKay D. G., Hardaway R. M., Wattle C. H., Edelstein R., Ortok D. Alterations in blood coagulation mechanism after incompatible blood transfusion. Amer. J. Surg. 89, 1955, 583.
861. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. Amer. J. Physiol. 41, 1916, 250.
862. Macmillan R. L., Brown K. W. G. Heparin and thromboplastin. J. Lab. Clin. Med. 44, 1954, 378.
863. Magalini S. J., Stefanini M. Studies on platelets. XVI. Glutamic oxaloacetic transaminase activity of human platelets. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91, 1956, 404.
864. Magalini S. J., Stefanini M. Platelets. XVIII. Relationship of platelets to activity of 5 hydroxytryptamine creatinine sulfate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92, 1956, 788.
865. Magalini S., Stefanini M. Clot-retraction promoting factor in platelets and tissues. Science, 123, 1956, 796.
866. Magnus G. Mikrophotographie und Kinematographie beim Studium der menschlichen Capillaren. Arch. klin. Chir. 133, 1924, 41.
867. Mandel E., Mermall H., Preston F., Silverman M. Effect of fat-loading upon blood coagulation. Amer. J. Clin. Pathol. 30, 1958, 11.
868. Mann F. D. Co-thromboplastin assay. Amer. J. Clin. Pathol. 19, 1949, 861.
869. Mann F. D. Blood clotting. Ann. Rev. Physiol. 19, 1957.
870. Mann F. D., Hurn M., Magath T. B. Observations on the conversion of prothrombin to thrombin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 1948, 33.
871. Mann F. D., Hurn M., Mathieson D. R. Platelets as foci in the coagulation of blood. Amer. J. Physiol. 158, 1949, 84.
872. Mann F. D., Hurn M. Co-thromboplastin, a probable factor in coagulation of blood. Amer. J. Physiol. 164, 1951, 105.
873. Mann F. D., Hurn M. M. Species specificity of thromboplastin: role of the co-thromboplastin reaction. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79, 1952, 19.
874. Mann F. D., Hurn M. M. Intermediate reactions in blood coagulation. Amer. J. Physiol. 175, 1953, 65.
875. Mann F. D., Hurn M. M. Complexes of protein-free lipid thromboplastin and prothrombin conversion factors. Identifiable intermediates in the coagulation of blood. Amer. J. Physiol. 182, 1955, 349.
876. Maragolis J. Initiation of blood coagulation by glass and related surfaces. J. Physiol. (Engl.) 137, 1957, 95.
877. Marbet R., Winterstein A. Neuere Auffassungen über den Mechanismus der Blutgerinnung. Experientia, 10, 1954, 273.
878. Marciniakowa E. Wplyw adrenalinu na krzeplosć krwi. Acta Physiol. Polonica, 1, 1957, 17.
879. Marggraf W. Veränderungen der Blutgerinnung durch vegetativen Blockade. Acta neurochirurg. Suppl. 3, 1955, 442.
880. Margulies H., Barker N. The coagulation time of blood in silicone tubes in patients receiving dicumarol. Amer. J. Med. Sci. 218, 1949, 52.
881. Marinkov S., Kapamadzija V. The mechanism of formation of the mechanism of its formation. Acta med. jugosl. 10, 1956, 273.
882. Marx R. Zum Problem der Existenz nachher, im Serum nach der Blutgerinnung restierender Faktoren der Blutthrombokinasebildung. Klin. Wochenschr. 33, 1955, 139.
883. Maspes V., Verrastro T., Cogliero E., Jamra M. Aglutinación plaquetaria. I. Aglutinación específica por un factor de la coagulación contenido en el suero normal (factor VII). Sangre, 1, 1956, 156.

884. Maupin B. Acquisitions récentes sur l'histochimie et la biochimie des plaquettes sanguines de l'homme. *Revue Hématol.*, 8, 1953, 302.
885. Mayer G. A. Standard clotting time. *J. Lab. Clin. Med.* 49, 1957, 938.
886. Meissner J., Wöhlisch E. Untersuchungen über die Einwirkung hydrotroper Substanzen auf das Fibrinogen und die Blutgerinnung. *Biochem. Zts.* 293, 1937, 133.
887. Mellanby J. The coagulation of blood. *J. Physiol.* 38, 1909, 441.
888. Mellanby J. Prothrombase. Its preparation and properties. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 107, 1930—1931, 271.
889. Mellanby J. Thrombase. Its preparation and properties. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 113, 1933, 93.
890. Mellanby J. Heparin and blood coagulation. *Proc. Roy. Soc. Lond.* 116, 1934—1935, 1.
891. Mertz E. T., Seegers W. N., Smith H. C. Prothrombin, thromboplastin and thrombin: quantitative interrelationships. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 42, 1939, 604.
892. Miale J. B., Wilson M. P. Studies on the thromboplastin generation test. I. Method and clinical applications. *Amer. J. Clin. Pathol.* 26, 1956, 969.
893. Miale J. B., Wilson M. P. Studies on the thromboplastin generation test. II. Basic mechanisms and theoretical aspects. *Amer. J. Clin. Pathol.* 26, 1956, 984.
894. Mihalyi E. The urea denaturation of fibrinogen. II. Physico-chemical changes. *Acta Chem. Scand.* 4, 1950, 334.
895. Mihalyi E. Properties of fibrin dissolved in urea solutions. *Acta Chem. Scand.* 4, 1950, 344.
896. Mihalyi E. Electrophoretic investigation of fibrin and fibrinogen dissolved in urea solutions. *Acta Chem. Scand.* 4, 1950, 351.
897. Mihalyi E. Observations thrombin inactivation by human serum. *J. Gen. Physiol.* 37, 1953, 139.
898. Mihalyi E. Transformation of fibrinogen into fibrin. I. Electrochemical investigation of the activation process. *J. Biol. Chem.* 209, 1954, 723.
899. Mihalyi E. Transformation of fibrinogen into fibrin. II. Changes in pH during clotting of fibrinogen. *J. Biol. Chem.* 209, 1954, 733.
900. Mihalyi E., Laki K. Iodination of fibrinogen. *Arch. Biochem. Biophys.* 38, 1952, 97.
901. Miller K. D., Seegers W. H. The preparation of a carbohydrate fraction from prothrombin and its chemical nature. *Arch. Biochem. N. Y.* 60, 1956, 398.
902. Mills C. A. Relation of protein diet to thrombosis (The importance of blood coagulability and dietary treatment in thrombosis and hemorrhagic conditions). *Ann. of Surg.*, 41, 1930, 489.
903. Milstone J. H. A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis. *J. Immunol.* 42, 1941, 109.
904. Milstone J. H. Three-stage analysis of blood coagulation. *J. Gen. Physiol.* 31, 1948, 301.
905. Moecchi N. Modificazioni dell'agglutinazione piastrinica in soggetti trattati con eparina. *Haematologica*, 42, 1957, 1665.
906. Mole R. H. Fibrinolysin and the fluidity of the blood post mortem. *J. Pathol. Bact.* 60, 1948, 413.
907. Mommaerts W. F. On the nature of forces operating in blood clotting. I. *J. Gen. Physiol.* 29, 1945, 103.
908. Mommaerts W. F. On the nature of forces operating in blood clotting. II. *J. Gen. Physiol.* 29, 1945, 113.
909. Moon V. H., Tershakovec G. A. Effects of cortisone on blood cells after thermal stress. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85, 1954, 7.
910. Moravitz P. Zur Kenntnis der Vorstufen des Fibrinferments. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

911. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

912. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

913. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

914. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

915. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

916. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

917. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

918. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

919. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

920. Moravitz P. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

921. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

922. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

923. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

924. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

925. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

926. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

927. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

928. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

929. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

930. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

931. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

932. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

933. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

934. Müller H. *Beitr. chem. Physiol. Pathol.* 4, 1904, 381.

911. Moravitz P. Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. I. Mitteilung. Dtsch. Arch. klin. Med. 79, 1904, 1.
912. Moravitz P. Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 2. Mitteilung. Dtsch. Arch. klin. Med. 79, 1904, 215.
913. Moravitz P. Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 3. Mitteilung. Dtsch. Arch. klin. Med. 79, 1904, 432.
914. Moravitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebn. Physiol. 4, 1905, 307.
915. Moravitz P. Über einige postmortale Blutveränderungen. Beitr. chem. Physiol. Pathol. 8, 1906, 1.
916. Moravitz P. A. Blut und Lymphe. Handb. Biochem. 4, 1925, 44.
917. Morishita K. On the mechanism of accelerative action for the blood coagulation at the stress. (Report I.) Autonomic nervous system. J. Physiol. Soc. Japan. 17, 1953, 858.
918. Morishita K. On the mechanism of accelerative action for the blood coagulation at the stress. (Report II.) Reticuloendothelial system. J. Physiol. Soc. Japan. 17, 1955, 870.
919. Morrison P. Preparation and properties of serum and plasma proteins. XV. Some factors influencing the quantitative determination of fibrinogen. J. Amer. Chem. Soc. 69, 1947, 2723.
920. Morrison P., Edsall J., Miller S. Preparation and properties of serum and plasma proteins. XVIII. The separation of purified fibrinogen from fraction I of human plasma. J. Amer. Chem. Soc. 70, 1948, 3103.
921. Müllertz S. A plasminogen activator in spontaneously active human blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82, 1953, 291.
922. Müllertz S. Formation and properties of the activator of plasminogen and of human and bovine plasmin. Biochem. J. 64, 1955, 424.
923. Müllertz S., Lassen M. An activator system in blood indispensable for formation of plasmin by streptokinase. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82, 1953, 264.
924. Munro F. L., Munro M. P. The interaction of prothrombin A and B. Amer. J. Physiol. 149, 1947, 95.
925. Munro M. P., Munro F. L. The reversible inactivation of prothrombin. A factor responsible for its partial reactivation. Amer. J. Physiol. 150, 1947, 409.
926. Murphy R. C., Seegers W. H. Concentration of prothrombin and Ac-globulin in various species. Amer. J. Physiol. 154, 1948, 134.
927. Murphy R. C., Ware A. G., Seegers W. H. Stability of serum Ac-globulin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 69, 1948, 216.
928. Murray M., Johnson S. A., Seegers W. H. Relationship of certain drugs to the activation of purified prothrombin. Amer. J. Physiol. 178, 1954, 10.
929. Murray M., Johnson S. A., Seegers W. H. Activation of purified prothrombin in association with synthetic organic compounds and platelet extract. Science, 119, 1954, 293.
930. Mysliveček J. Influence de la thromboplastin et la vitamine K sur les héparinocytes chez le rat. Soc. biol. CXL II, 1948, 1041.
931. Mysliveček J. Coagulation of oxalated plasma without calcium following neutralization of heparin by toluidine blue. Nature, 163, 1949, 605.
932. Mysliveček J. L'influence de l'héparine et de son cofacteur plasmatique sur la coagulation du sang. Journ. de Physiol. 41, 1949, 246.
933. Mysliveček J., Vrkočavá M., Jeničková H. Vstah mezi vlivem heparinu a hyaluronidasy při srážení krve. Casopis lékařů českých. 5, 1953, 126.
934. Mysliveček J., Sedláček J. Řízení krevního srážení ner-novou činností. Universitas Carolina, Medica, 2, 1956, 3.

935. Naeve R. L. Plasma thromboplastin component: influence of coumarin compounds and vitamin K on its activity in serum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91, 1956, 101.
936. Nanninga L. Fibrinogen. Preparation, photoelectric determination, molecular weight and viscosity, formal titration before and after clotting. *Arch. Néerlandaises de Physiol.* 28, 1946, 241.
937. Neurath H., Dees J., Fox H. The preparation and properties of human fibrinogen solutions. *J. Urology*, 49, 1943, 497.
938. Nicola P. Beitrag zur Charakterisierung des Faktors VII. *Schweiz. med. Wochenschr.* 83, 1953, 1047.
939. Nicola P. Thromboplastic factors of platelets: quantitative and physiopathologic evaluation. *Rev. hémat.* 9, 1954, 538.
940. Nicola P. L'impiego dei sistemi purificati nello studio dei rapporti tra Ac-globulina e fattore VII. *Haematol.* 1954, 38, 903.
941. Nicola P., Rosti P., Carcupino C. Studio fisiopatologico e clinico della funzione tromboplastica nelle piastrine isolate. *Haematol.* 38, 1954, 1065.
942. Nicola P., Altieri S. Ricerche sulle piastrine. V. Diminuzione dell'attività tromboplastinica nelle piastrine isolate da sangueeparinizzato. *Boll. Soc. ital. biol. sperim.* 30, 1954, 1262.
943. Nicola P., de Coppelletti, Sartori S. Untersuchungen über die Artsppezifität der Blutgerinnung bei einigen Säugetieren. *Schweiz. med. Wochenschr.* 87, 1957, 1223.
944. Nicolini R., Rottini G. Il fattore labile ed il fattore stabile dell'emocoagulazione nel lattante. *Minerva pediatrica* 8, 1956, 1249.
945. Niewiarowska M. Influence de l'hypothermie par refroidissement sur la coagulation du sang et sur la fibrinolyse chez le chat. *Rev. hémat.* 12, 1957, 650.
946. Niewiarowski S., Panasewicz J. Procesy krzepnięcia i fibrynolizy we wstrzasie po prazetoczeniu krwi obcogatunkowej. *Acta Physiol. Polon.* 5, 1954, 191.
947. Nolf P. Eine neue Theorie der Blutgerinnung. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 10, 1943, 275.
948. Nolf P., Adant M. De l'intervention du foie dans les phénomènes de la coagulation du sang. *Le Sang*, 22, 1951, 257.
949. Nordbö R. Zur physikalischen Chemie des Fibrinogens. *Biochem. Zts.* 190, 1927, 150.
950. Nour-Eldin F., Wilkinson J. F. The separation of human and bovine plasma thromboplastin with ether and a study of its properties. *J. Physiol.* 132, 1956, 164.
951. Nour-Eldin F., Wilkinson J. F. Two stages in the formation of active plasma thromboplastin. *Nature*, 178, 1956, 856.
952. Nour-Eldin F., Wilkinson J. F. The influence of blood-clotting factors on the ultraviolet absorption and species specificity of plasma thromboplastin. *Q. J. Exp. Physiol.* 42, 1957, 171.
953. Nour-Eldin F., Wilkinson J. F. The blood clotting factors in human saliva. *J. Physiol. (Engl.)* 136, 1957, 324.
954. Nour-Eldin F., Wilkinson J. F. A hitherto unknown blood-clotting defect in haemophilia and Christmas disease. *Nature*, 180, 1957, 990.
955. Nour-Eldin F., Wilkinson J. F. Changes in the blood-clotting defect in Christmas disease after plasma and serum transfusion. *Clin. Soc.* 17, 1958, 303.
956. Obersteg J. S. Tod und Blutgerinnung. Experimentelle Untersuchungen über das postmortale Verhalten des Blutes in der 2. Phase der Blutgerinnung. *Dtsch. Zts. ges. Gerichte. Med.* 43, 1954, 177.
957. Odell T. T., Tausche F. G., Furth S. Platelet life span as measured by transfusion of isotopically labeled platelets into rats. *Acta Haemat.* 13, 1955, 45.

958. Oeri J. Neue Erkenntnisse in der Hämophilieforschung. Wier. med. Wochenschr. 105, 1955, 540.
959. Opitz H., Matzdorff G. Eine Fehlerquelle bei der Bestimmung der Reaktivität des Plutkuchens. Dtsch. med. Wochenschr. 47, 1921, 504.
960. Ottaviani P., Dettori A. G., M. Attività tromboplastica nelle emazie. Arch. Sci. Med. 98, 1954, 1.
961. Overmann R., Wright J. A new blood clotting inhibitor. J. Biol. Chem. 174, 1948, 759.
962. Owen C. A., Bollman J. L. Prothrombin conversion factor of dicumarol plasma. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 67, 1948, 231.
963. Owen C. A., Mckenzie B. F. Application of paper electrophoresis to separation of blood-clotting factors. J. Appl. Physiol. 6, 1954, 696.
964. Owen C. A., Magath J. B., Bollman J. L. Prothrombin conversion factors in blood coagulation. Amer. J. Physiol. 166, 1951, 1.
965. Owen P. A. The coagulation of blood, investigations on a new clotting factor. Acta Med. Scand. Suppl. Oslo, 1947.
966. Owen P. A. The fifth coagulation factor (factor V). Preparation and properties. Biochem. J. 43, 1948, 136.
967. Owen P. A. Proconvertin, the new clotting factor. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3, 1951, 168.
968. Owen P. A. Prothrombin and accessory factors. Clinical significance. Amer. J. Med. 14, 1953, 201.
969. Owen P. A. La proconvertine. Rev. hématol. 7, 1952, 147.
970. Owen P. A. Inactive proconvertin, active proconvertin and convertin. Rev. hématol. 10, 1955, 350.
971. Owen P. A., Aas K. The control of dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3, 1951, 201.
972. Owen P. A., Rapaport S. L., Hjort P., Aas K. The biochemistry of thromboplastin its formation and action. Le Sang, 25, 1954, 752.
973. Page J. H. Serotonin (5-hydroxytryptamine). Physiol. Rev. 34, 1954, 563.
974. Passaro J. H. fattore VII nel lattante e nel bambino normale. Boll. Soc. ital. Biol. sperim. 31, 1955, 129.
975. Pavlosky A. Nomenclature para los factores que intervienen en la coagulation. Medicina, 16, 1956, 52.
976. Pechelharig C. A. Über die Gerinnung des Blutes. Dtsch. med. Wochenschr. 18, 1892, 1133.
977. Pechelharig C. A. Über den Einfluss von Phosphatiden auf die Blutgerinnung. Zts. physiol. Chem., 89, 1914, 22.
978. Perlik E., Rats P., Bergmann A. Gerinnungsfaktoren und neurovegetatives System. Zts. ges. inn. Med. 9, 1954, 400.
979. Perlik E., Kalkoff W. Gerinnungsfaktoren und neurovegetatives System. Zts. ges. inn. Med. 15-16, 1955, 763.
980. Perry S., Graddock C. I. Platelet absorptive properties and platelet extracts in thromboplastin generation. Blood, 13, 1958, 177.
981. Phillips J. E., Weiner M., a. o. Nonspecific factors in blood coagulation. J. Lab. a. Clin. Med. 46, 1955, 641.
982. Pichotkal., Reichel H. Blood clotting time in rabbits and its variations determined with a simple capillary method. Amer. J. Physiol. 162, 1950, 632.
983. Pigeaud H., Neumann L. Dosage du taux de prothrombine au cours des dix premiers chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré. Lyon Méd. 189, 1953, 65.
984. Pigeaud H., Nelken S., Bohé H. Taux de prothrombine chez le nouveau-né. Après injection intra-veineuse chez la mère. De vitamine K synthétique au cours de l'accouchement. Press. Méd. 62, 1954, 1123.

985. P i l k i n g t o n T. R. The effect of alimentary lipaemia on the calcium clotting time of human plasma. *Clin. Sci.* 16, 1957, 261.
986. P i t h e y W. R. The assay of antihæmophilic globulin (AGG) in plasma. *Brit. J. Haematol.* 2, 1956, 250.
987. P l a t t n e r F., K o d e r a V. Die Einflüsse der Vagusreizung auf die Gerinnungszeit des Blutes. *Pflüg. Arch. Physiol.* 219, 1928, 564.
988. P o o l e J. C. The significance of chylomicra in blood coagulation. *Brit. J. Haematol.* 1, 1955, 229.
989. P o l l e r J. Thrombosis and factor VII activity. *J. Clin. Pathol.* 10, 1957, 348.
990. P o r t e r K. R., v a n Z a n d t H. C. Sequence in the formation of clots from purified bovine fibrinogen and thrombin: a study with the electron microscope. *J. Exp. Med.* 90, 1949, 225.
991. P u d l a k P., S o c h m a n I., D e j m l o v a E., P o s p i š i l o v a V. Studies on the formation of thromboplastin. I. The influence of SH-groups. *Physiol. Bohemosl.* 6, 1957, 399.
992. Q u i c k A. J. On the relationship between complement and prothrombin. *J. Immunol.* 29, 1935, 87.
993. Q u i c k A. J. On various properties of thromboplastin (aqueous tissue extracts). *Amer. J. Physiol.* 114, 1935—1936, 282.
994. Q u i c k A. J. The normal antithrombin of the blood and its relation to heparin. *Amer. J. Physiol.* 123, 1938, 712.
995. Q u i c k A. J. The nature of the bleeding in jaundice. *J. Amer. Med. Assoc.* 110, 1938, 1658.
996. Q u i c k A. J. The thromboplastin reacting for the determination of prothrombin. *Science*, 92, 1940, 113.
997. Q u i c k A. J. Hemorrhagic diseases and the physiology of hemostasis. Ed. Charles Thomas, 1942.
998. Q u i c k A. J. On the constitution of prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 140, 1943, 212.
999. Q u i c k A. J. The components of prothrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 62, 1946, 249.
1000. Q u i c k A. J. Studies on the enigma of the hemostatic dysfunction of hemophilia. *Amer. J. Med. Sci.* 214, 1947, 272.
1001. Q u i c k A. J. Is the action of calcium in the coagulation of blood strichiometric or catalytic? *Science*, 106, 1947, 591.
1002. Q u i c k A. J. On the quantitative relationship between calcium and prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 148, 1947, 211.
1003. Q u i c k A. J. Clot retraction. Its physiological and clinical significance. *Amer. J. Med. Sci.* 220, 1950, 538.
1004. Q u i c k A. J. The coagulation of blood and hemostasis. *Ann. Rev. Physiol.* 12, 1950, 237.
1005. Q u i c k A. J. On the nature and diagnosis of hemophilia. *Blood.*, 9, 1954, 265.
1006. Q u i c k A. J. The chain reaction in the coagulation of blood. Its theoretical and clinical significance. *Le Sang*, 25, 1954, 726.
1007. Q u i c k A. J. The relation of coagulation of the blood to intravascular clotting. *Schweiz. med. Wschr.* 29, 1954, 783.
1008. Q u i c k A. J. On the probable mechanism of intravascular clotting. *Angiology*, 7, 1956, 419.
1009. Q u i c k A. J. The effect of surface on various clotting constituents of the blood. *Biblioth. Haematol. Suppl. Acta Haematol.* 7, 1958, 341.
1010. Q u i c k A. J., M i l w a u k e e M. D. On the relation of calcium to the activation of prothrombin and its significance in dicumarol poisoning. *J. Lab. Clin. Med.* 32, 1947, 342.
1011. Q u i c k A. J., S t e f a n i n i M. The chemical state of the calcium reacting in the coagulation of blood. *J. Gen. Physiol.* 32, 1948, 191.
1012. Q u i c k A. J., S t e f a n i n i M. The concentration of component A in blood; its assay and relation to the labile factor. *J. Lab. Clin. Med.* 34, 1949, 973.

1013. Q u i c k A. J. The effect of calcium on the clotting time of human plasma. *Clin. Sci.* 16, 1957, 261.

1014. Q u i c k A. J. The assay of antihæmophilic globulin (AGG) in plasma. *Brit. J. Haematol.* 2, 1956, 250.

1015. Q u i c k A. J. Die Einflüsse der Vagusreizung auf die Gerinnungszeit des Blutes. *Pflüg. Arch. Physiol.* 219, 1928, 564.

1016. Q u i c k A. J. The significance of chylomicra in blood coagulation. *Brit. J. Haematol.* 1, 1955, 229.

1017. Q u i c k A. J. Thrombosis and factor VII activity. *J. Clin. Pathol.* 10, 1957, 348.

1018. Q u i c k A. J. Sequence in the formation of clots from purified bovine fibrinogen and thrombin: a study with the electron microscope. *J. Exp. Med.* 90, 1949, 225.

1019. Q u i c k A. J., S o c h m a n I., D e j m l o v a E., P o s p i š i l o v a V. Studies on the formation of thromboplastin. I. The influence of SH-groups. *Physiol. Bohemosl.* 6, 1957, 399.

1020. Q u i c k A. J. On the relationship between complement and prothrombin. *J. Immunol.* 29, 1935, 87.

1021. Q u i c k A. J. On various properties of thromboplastin (aqueous tissue extracts). *Amer. J. Physiol.* 114, 1935—1936, 282.

1022. Q u i c k A. J. The normal antithrombin of the blood and its relation to heparin. *Amer. J. Physiol.* 123, 1938, 712.

1023. Q u i c k A. J. The nature of the bleeding in jaundice. *J. Amer. Med. Assoc.* 110, 1938, 1658.

1024. Q u i c k A. J. The thromboplastin reacting for the determination of prothrombin. *Science*, 92, 1940, 113.

1025. Q u i c k A. J. Hemorrhagic diseases and the physiology of hemostasis. Ed. Charles Thomas, 1942.

1026. Q u i c k A. J. On the constitution of prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 140, 1943, 212.

1027. Q u i c k A. J. The components of prothrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 62, 1946, 249.

1028. Q u i c k A. J. Studies on the enigma of the hemostatic dysfunction of hemophilia. *Amer. J. Med. Sci.* 214, 1947, 272.

1029. Q u i c k A. J. Is the action of calcium in the coagulation of blood strichiometric or catalytic? *Science*, 106, 1947, 591.

1030. Q u i c k A. J. On the quantitative relationship between calcium and prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 148, 1947, 211.

1031. Q u i c k A. J. Clot retraction. Its physiological and clinical significance. *Amer. J. Med. Sci.* 220, 1950, 538.

1032. Q u i c k A. J. The coagulation of blood and hemostasis. *Ann. Rev. Physiol.* 12, 1950, 237.

1033. Q u i c k A. J. On the nature and diagnosis of hemophilia. *Blood.*, 9, 1954, 265.

1034. Q u i c k A. J. The chain reaction in the coagulation of blood. Its theoretical and clinical significance. *Le Sang*, 25, 1954, 726.

1035. Q u i c k A. J. The relation of coagulation of the blood to intravascular clotting. *Schweiz. med. Wschr.* 29, 1954, 783.

1036. Q u i c k A. J. On the probable mechanism of intravascular clotting. *Angiology*, 7, 1956, 419.

1037. Q u i c k A. J. The effect of surface on various clotting constituents of the blood. *Biblioth. Haematol. Suppl. Acta Haematol.* 7, 1958, 341.

1038. Q u i c k A. J., M i l w a u k e e M. D. On the relation of calcium to the activation of prothrombin and its significance in dicumarol poisoning. *J. Lab. Clin. Med.* 32, 1947, 342.

1039. Q u i c k A. J., S t e f a n i n i M. The chemical state of the calcium reacting in the coagulation of blood. *J. Gen. Physiol.* 32, 1948, 191.

1040. Q u i c k A. J., S t e f a n i n i M. The concentration of component A in blood; its assay and relation to the labile factor. *J. Lab. Clin. Med.* 34, 1949, 973.

1013. Quick A. J., Stefanini M. The state of component A (prothrombin) in human blood; evidence that it is partly free and partly in an inactive or precursor form. *J. Lab. Clin. Med.* 34, 1949, 1203.
1014. Quick A. J., Conway J. P. Haemophilia in twins. *Amer. J. Med.* 7, 1949, 841.
1015. Quick A. J., Favre-Gilly J. Fibrin, a factor influencing the consumption of prothrombin in coagulation. *Amer. J. Physiol.* 58, 1949, 387.
1016. Quick A. J., Shanberge J., Wisconsin M., Stefanini M. The role of platelets in the coagulation of the blood. *Amer. J. Med. Sci.* 217, 1949, 198.
1017. Quick A. J., Hussey C. The mechanism of clot retraction. *Science*, 112, 1950, 558.
1018. Quick A. J., Stefanini M. Nature of action of the labile factor in formation of thrombin. *Amer. J. Physiol.* 160, 1950, 572.
1019. Quick A. J., Hussey C. V. Initiation of the clotting of blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 80, 1952, 40.
1020. Quick A. J., Flood F., Hussey C. V. Classification of the hypoprothrombinemias. *Amer. J. Clin. Pathol.* 23, 1953, 951.
1021. Quick A. J., Hussey C. V. Hemophilic condition in a girl. *Amer. J. Diseases. Childr.*, 85, 1953, 698.
1022. Quick A. J., Georgatsos J. G., Hussey C. V. The clotting activity of human erythrocytes; theoretical and clinical implications. *Amer. J. Med. Sci.* 228, 1954, 207.
1023. Quick A. J., Hussey C. V. Prothrombin and the one-stage prothrombin time. *Brit. Med. J.* 1, 1955, 934.
1024. Quivi D. Sur l'antagonisme héparine-protamine. *J. Physiol. (Paris)*, 46, 1954, 505.
1025. Ramathan M. K., Gopalan C. The effect of different fats on blood coagulation. *Ind. J. Med. Res.* 46, 1958, 466.
1026. Ramot B., Angelopoulos B., Singer K. Variable manifestations of plasma thromboplastin component deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 46, 1955, 80.
1027. Ramot B., Angelopoulos B., Singer K. Plasma thromboplastin antecedent deficiency. *Arch. Intern. Med.* 95, 1955, 705.
1028. Ramot B., Singer K., Heller P., Zimmerman H. J. Hageman factor (HIF) deficiency. *Blood*, 11, 1956, 745.
1029. Rapaport S. J., Asak K., Owen P. A. The coagulant activity of Russell Viper Venom. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 6, 1954, 81.
1030. Rapaport S. J., Asak K., Owen P. A. The lipid inhibitor of brain: mechanism of its anticoagulant action and its comparison with the soybean inositol phosphatide inhibitor. *J. Lab. Clin. Med.* 44, 1954, 364.
1031. Rapaport S. J., Asak K., Owen P. A. The effect of glass upon the activity of the various plasma clotting factors. *J. Clin. Invest.* 34, 1955, 9.
1032. Rapaport S. J., Ames S. B. Anti-heparin activity of erythrocyte hemolysate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95, 1957, 158.
1033. Rapaport M. M. Serum vasoconstrictor (serotonin) V. The presence of creatinine in the complex. A proposed structure of the vasoconstrictor principle. *J. Biol. Chem.* 180, 1949, 961.
1034. Rapaport M., Green A., Page J. Crystallin serotonin. *Science*, 108, 1948, 329.
1035. Rapaport M., Green A., Page J. Enzymatic inactivation of serum vasoconstrictor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 68, 1948, 528.
1036. Ratnoff O. D. Studies on proteolytic enzyme in human plasma; some factors controlling rate of fibrinolysis. *J. Exper. Med.* 88, 1948, 401.
1037. Ratnoff O. D. An accelerating property of plasma for the coagulation of fibrinogen by thrombin. *J. Clin. Invest.* 33, 1954, 1175.

1038. Ratnoff, Rosenblum J. Role of Hageman factor in the initiation of clotting by glass. *Amer. J. Med.* 25., 1958, 160.
1039. Ratnoff O. D., Potts A. M. The accelerating effect of calcium and other cations on the conversion of fibrinogen to fibrin. *J. Clin. Invest.* 33, 1954, 206.
1040. Ratnoff O. D., Calopy J. E. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J. Clin. Invest.* 34, 1955, 602.
1041. Ray C., Ganguli N. E., Roy S. C. Identification of amino-acids present in purified prothrombin by circular paper chromatography. *Nature*, 172, 1953, 809.
1042. Reid G. Circulatory effects of 5-hydroxytryptamine. *J. Physiol. (Lond.)*, 118, 1952, 435.
1043. Richter W. C., Höhnchen H. W. Beitrag zur Frage der Beeinflussung der Blutgerinnung durch einzelne Aminosäuren. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 202, 1955, 492.
1044. Ricketts C. R. Blood coagulation and thrombosis. *Nature*, 175, 1955, 716.
1045. Rieser P., Rutman R. J. Radiation — induced changes in reactivity of bovine fibrinogen. *Nature*, 178, 1956, 257.
1046. Rieser P., Rutman R. J. On the nature of the clotting defect in irradiated fibrinogen. *Arch. Biochem.* 66, 1957, 247.
1047. Rizza C., Walker W. Inactivation of antihæmophilic globulin by thrombin. *Nature*, 180, 1957, 143.
1048. Robertis E. Electron microscope observations of the platelet-fibrin relationship in blood clotting. *Blood*, 10, 1955, 528.
1049. Robertis E., Paseyro P., Reissig M. Electron microscopic studies of the action of thrombin on blood platelets. *Blood*, 8, 1953, 587.
1050. Rocha e Silva M., Andrade S., Texeira R. M. Fibrinolysis in peptone and anaphylactic shock in the dog. *Nature*, 157, 1946, 801.
1051. Rogister G. Activité acetylcholinestérasique des plaquettes sanguines. *Compt. rend. Soc. biol.* 148, 1954, 1910.
1052. Rosenfeld M. Methylcellulose as a wetting agent in blood clot, in vivo studies. *Blood*, 12, 1957, 373.
1053. Rosenthal M. C. Deficiency in plasma thromboplastin component. II. Its incidence in a hemophilic population critique of methods for identification. *Amer. J. Clin. Pathol.* 24, 1954, 910.
1054. Rosenthal R. L. Hemophilia and hemophilia-like diseases caused by deficiencies in plasma thromboplastin factors. *Amer. J. Med.* 17, 1954, 57.
1055. Rosenthal R. L. Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency in man: clinical, coagulation, hereditary and therapeutic aspects. *J. Clin. Invest.* 33, 1954, 961.
1056. Rosenthal R. L. Hereditary deficiency of proaccelerin (parahemophilia): a family study. *J. Lab. Clin. Med.* 46, 1955, 98.
1057. Rosenthal R. L. Properties of plasma thromboplastin antecedent (PTA) in relation to blood coagulation. *J. Lab. Clin. Med.* 45, 1955, 123.
1058. Rosenthal R. L., Benedek A. L. Blood coagulation and hemorrhage following total body X-irradiation in the rabbit. *Amer. J. Physiol.* 161, 1950, 505.
1059. Rosenthal R. L., Gottlieb B., Gorry J. Intracellular distribution of hepatic originase and its solubilization by divalent cations. *Feder. Proc.* 13, 1954, 284.
1060. Roskam J. Une particularité curieuse de la retraction de certains caillots sans plaquettes *Compt. rend. Soc. biol.* 97, 1927, 730.
1061. Rothballer A. B. Studies of the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 8 (4), 1956, 603.

1062. Rothballer A. B. Cocaine, and the reticular activating system. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 9 (3), 1957, 436.
1063. Rovati G. Ultrastructure of the reticular activating system. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 76, 1954, 206.
1064. Ryppe H. Neugeborene. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 76, 1954, 206.
1065. Salazar R. N. Improved method for the determination of salivary nucleotidase activity during menstruation. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1067. Samuel J. The role of the reticular activating system in the inception of the fight or flight response. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1068. Sapuppo L. Lino sulla coagulazione del sangue. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1069. Schenck H. The coagulation of blood. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1070. Scheraga H. A. Solutions. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1071. Schmitt H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1072. Schnitzler H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1073. Schön H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1074. Scott D. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1075. Seama H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1076. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1077. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1078. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1079. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1080. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1081. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1082. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1083. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1084. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1085. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.
1086. Seeger H. Die Konstitution der Proteine. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 11, 1954, 306.

1062. Rothballer A. B. The effect of phenyllephrine, methamphetamine, cocaine, and serotonin upon the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiol.* 9 (3), 1957, 409.
1063. Rovatti B. Modificazioni di retrattilità del coagulo da trattamento con ultrasuoni. *Le Sang*, 1951.—*Циркуляно по Биррей и Манфратань.*
1064. Ryp p H. Die Bedeutung des Faktor VII die Blutgerinnung beim Neugeborenen und seine Beeinflussung durch Vitamin K. *Zbl. Gynäkol.* 76, 1954, 2067.
1065. Salazar de Sousa C. Estudo dos factores de coagulacao no R. N. *Imprensa Med.* 17, 1953, 191.
1066. Salvìdio E. Biochemical aspects of blood platelets. (Peptidase, nucleotidase, acid and alkaline, phosphatase activity in normal subjects during menstruation and in some hemorrhagic disorders.) *Acta Haematol.* 11, 1954, 301.
1067. Samuels P. B., Webster D. R. The role of venous endothelium in the inception of thrombosis. *Ann. Surg.* 136, 1952, 422.
1068. Sapuppo C. Influenza dell'umore Ac-gueo del vitreo e del cristallino sulla coagulazione ematica. *Riv. Biol.* 46, 1954, 441.
1069. Schenk W. G., Fop lano J., Cosgriff J. H., Grey J. G. The coagulation defect after hepatectomy. *Surgery*, 42, 1957, 822.
1070. Scheraga H. A., Nims L. F. The action of X-rays in fibrinogen solutions. *Arch. Biochem. Biophys.* 36, 1952, 336.
1071. Schmitz A., Fischer A. Über die chemische Natur des Heparins II. Die Reindarstellung des Heparins III. Einige Untersuchungen zur Konstitution des Heparins. *Zts. Phys. Chem.* 216, 1933, 264.
1072. Schnitger H., Gross R. Über ein Universalgerät zur automatischen Registrierung von Gerinnungszeiten. *Klin. Wochenschr.* 41—42, 1954, 1011.
1073. Schönheider F., Tage-Hansen. Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochem. J.* 30, 1936, 1075.
1074. Scott D. A., Charles A. F. Studies on heparin III. The purification of heparin. *J. Biol. Chem.* 102, 1933, 437.
1075. Seaman A. J., Owen P. A. An asolectin adsorbed substrate for proaccelerin assay. *J. Clin. Invest.* 35, 1956, 145.
1076. Seegers W. H. The purification of prothrombin and thrombin chemical properties of purified preparations. *J. Biol. Chem.* 136, 1940, 103.
1077. Seegers W. H. Multiple protein interactions as exhibited by the bloodclotting mechanism. *J. Phys. Coll. Chem.* 51, 1947, 198.
1078. Seegers W. H. Activation of purified prothrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 72, 1949, 677.
1079. Seegers W. H. Blood coagulation. The Enzymes Chemistry Mechanism of Action, 1, 1951, 1106.
1080. Seegers W. H. Prothrombin and fibrinogen related to the blood clotting mechanism. *Physiol. Rev.* 34, 1954, 711.
1081. Seegers W. H. A theoretical consideration of the blood clotting mechanism in hemophilia. *Schweiz. med. Wochenschr.* 84, 1954, 781.
1082. Seegers W. H. Coagulation of the blood. *Adv. Enzymol. a. Relat. Sub. Biochem.* 16, 1955, 23.
1083. Seegers W. H. The activation of prothrombin. *Angiology*, 7, 1956, 436.
1084. Seegers W. H. Initiation of the blood coagulation mechanisms. *Circulation Research*, 4, 1956, 125.
1085. Seegers W. H. Vue actuelle sur le rôle des plaquettes dans la coagulation sanguine. *Le Sang*, 27, 1956, 866.
1086. Seegers W. H., Smith H. P., Warner E. D., Brinkhous K. M. The purification of prothrombin. *J. Biol. Chem.* 123, 1938, 750.

1087. Seegers W. H., Brinkhous K. M., Smith H. P., Warner E. D. The purification of thrombin. *J. Biol. Chem.* 126, 1938, 91.
1088. Seegers W. H., McGinty D. A. Further purification of thrombin: probable purity of products. *J. Biol. Chem.* 146, 1942, 511.
1089. Seegers W. H., Smith H. P. Factors which influence the activity of purified thrombin. *Amer. J. Physiol.* 137, 1942, 348.
1090. Seegers W. H., Daub L. Oxidized cellulon and thrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 56, 1944, 72.
1091. Seegers W. H., Loomis E. C., Vandenbelt J. M. Preparation of prothrombin products: isolation of prothrombin and its properties. *Arch. Biochem.* 6, 1945, 85.
1092. Seegers W. H., McClaughry R. J. Production of an inactive derivative of purified prothrombin by means of purified thrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 72, 1949, 247.
1093. Seegers W. H., McClaughry R. J., Fahy J. L. Some properties of purified prothrombin and its activation with sodium citrate. *Blood* 5, 1950, 421.
1094. Seegers W. H., McClaughry R. J., Andrews E. B. Note on the electrophoresis of thrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 75, 1950, 714.
1095. Seegers W. H., Andrews E. B., McClaughry R. J. Formation of prothrombin derivatives from purified prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 164, 1951, 722.
1096. Seegers W. H., Andrews E. B. Note on purification of human prothrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 79, 1952, 112.
1097. Seegers W. H., Miller K., Andrews E., Murphy R. Fundamental interactions and effect of storage ether, adsorbents and blood clotting on plasma antithrombin activity. *Amer. J. Physiol.* 169, 1952, 700.
1098. Seegers W. H., Johnson J. F., Fell C. An antithrombin reaction related to prothrombin activation. *Amer. J. Physiol.* 176, 1954, 97.
1099. Seegers W. H., Alkjaersig N., Johnson Sh. A. On the nature of the blood coagulation mechanisms in certain clinical states. *Amer. J. Clin. Pathol.* 25, 1955, 983.
1100. Seegers W. H., Alkjaersig N., Johnson Sh. A. Formation of antiprothrombin from purified prothrombin preparations by means of a purified platelet factor 3 preparation. *Feder. Proc.* 14, 1955, 278.
1101. Seegers W. H., Alkjaersig N. The preparation of prothrombin derivatives and an indication of their properties. *Arch. Biochem. N. Y.* 61, 1956, 1.
1102. Seegers W. H., Johnson Sh. A. Conversion of prothrombin to autoprothrombin II (platelet cofactor II) and its relation to the blood clotting mechanisms. *Amer. J. Physiol.* 184, 1956, 259.
1103. Seegers W. H., Landaburu R. H. Inhibition of prothrombin activation in sodium citrate solutions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95, 1957, 710.
1104. Seegers W., Landaburu R. Esterase and clotting activity derived from purified prothrombin. *Am. J. Physiol.* 191, 1957, 167.
1105. Seegers W., Landaburu R., Fenichel L. Isolation of platelet cofactor I from plasma and some properties of the preparation. *Amer. J. Physiol.* 190, 1957, 1.
1106. Seligman M. Mise en évidence d'un constituant ayant l'antigénicité du fibrinogène dans des extraits de plaquettes humaines lavées. *C. r. Acad. Sci.* 244, 1957, 2192.
1107. Seligman M., Goudemond B., Janin A., Bernard J., Grabar P. Etudes immunochimiques sur la présence de fibrinogène dans des extraits de plaquettes humaines lavées et dans certains extraits leucocytaires. *Rev. hématol.* 12, 1957, 302.

1108. Seegers W. H., Brinkhous K. M., Smith H. P., Warner E. D. The purification of thrombin. *J. Biol. Chem.* 126, 1938, 91.

1109. Seegers W. H., McGinty D. A. Further purification of thrombin: probable purity of products. *J. Biol. Chem.* 146, 1942, 511.

1110. Seegers W. H., Smith H. P. Factors which influence the activity of purified thrombin. *Amer. J. Physiol.* 137, 1942, 348.

1111. Seegers W. H., Daub L. Oxidized cellulon and thrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 56, 1944, 72.

1112. Seegers W. H., Loomis E. C., Vandenbelt J. M. Preparation of prothrombin products: isolation of prothrombin and its properties. *Arch. Biochem.* 6, 1945, 85.

1113. Seegers W. H., McClaughry R. J. Production of an inactive derivative of purified prothrombin by means of purified thrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 72, 1949, 247.

1114. Seegers W. H., McClaughry R. J., Fahy J. L. Some properties of purified prothrombin and its activation with sodium citrate. *Blood* 5, 1950, 421.

1115. Seegers W. H., McClaughry R. J., Andrews E. B. Note on the electrophoresis of thrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 75, 1950, 714.

1116. Seegers W. H., Andrews E. B., McClaughry R. J. Formation of prothrombin derivatives from purified prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 164, 1951, 722.

1117. Seegers W. H., Andrews E. B. Note on purification of human prothrombin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 79, 1952, 112.

1118. Seegers W. H., Miller K., Andrews E., Murphy R. Fundamental interactions and effect of storage ether, adsorbents and blood clotting on plasma antithrombin activity. *Amer. J. Physiol.* 169, 1952, 700.

1119. Seegers W. H., Johnson J. F., Fell C. An antithrombin reaction related to prothrombin activation. *Amer. J. Physiol.* 176, 1954, 97.

1120. Seegers W. H., Alkjaersig N., Johnson Sh. A. On the nature of the blood coagulation mechanisms in certain clinical states. *Amer. J. Clin. Pathol.* 25, 1955, 983.

1121. Seegers W. H., Alkjaersig N., Johnson Sh. A. Formation of antiprothrombin from purified prothrombin preparations by means of a purified platelet factor 3 preparation. *Feder. Proc.* 14, 1955, 278.

1122. Seegers W. H., Alkjaersig N. The preparation of prothrombin derivatives and an indication of their properties. *Arch. Biochem. N. Y.* 61, 1956, 1.

1123. Seegers W. H., Johnson Sh. A. Conversion of prothrombin to autoprothrombin II (platelet cofactor II) and its relation to the blood clotting mechanisms. *Amer. J. Physiol.* 184, 1956, 259.

1124. Seegers W. H., Landaburu R. H. Inhibition of prothrombin activation in sodium citrate solutions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95, 1957, 710.

1125. Seegers W., Landaburu R. Esterase and clotting activity derived from purified prothrombin. *Am. J. Physiol.* 191, 1957, 167.

1126. Seegers W., Landaburu R., Fenichel L. Isolation of platelet cofactor I from plasma and some properties of the preparation. *Amer. J. Physiol.* 190, 1957, 1.

1127. Seligman M. Mise en évidence d'un constituant ayant l'antigénicité du fibrinogène dans des extraits de plaquettes humaines lavées. *C. r. Acad. Sci.* 244, 1957, 2192.

1128. Seligman M., Goudemond B., Janin A., Bernard J., Grabar P. Etudes immunochimiques sur la présence de fibrinogène dans des extraits de plaquettes humaines lavées et dans certains extraits leucocytaires. *Rev. hématol.* 12, 1957, 302.

1108. S e n S. C., S e n S. Coagulability of blood after intravenous injection of a concentrated solution of glucose. *Ind. J. Med. Res.* 43, 1955, 423.
1109. S e r a f i n i U. M., C e n t u r e l l i G. Dimostrazione di attivita antiheparinica nell'emozie. *Il progr. med.* 13, 1957, 645.
1110. S e r r a n o S., B o u n o u s G. L'azione della fibrinoclastasi su alcuni aspetti della coagulazione del sangue (ricerche in vitro). *Boll. Soc. Ital. biol. sperim.* 31, 1955, 194.
1111. S e t n a S., R o s e n t h a l R. Effect of physical and chemical agents on platelet morphology in relation to coagulation. *Acta Haematol.* 19, 1958, 222.
1112. S e t n a S., R o s e n t h a l R. Intermediate stages in platelet alteration during coagulation. *Acta Haematol.* 19, 1958, 209.
1113. S h a r p A. A. Viscous metamorphosis of blood platelets: a study of the relationship to coagulation factors and fibrin formation. *Brit. J. Haematol.* 7, 1958, 28.
1114. S h e e h y T. W., E i c h e l b e r g e r J. W. Alimentary lipemia and the coagulability of blood; analysis by thrombelastography and silicone clotting time. *Circulation*, 17, 1958, 927.
1115. S h e r r y S., T r o l l W., G l u e c k H. Thrombin as a proteolytic enzyme. *Physiol. Rev.* 34, 1954, 736.
1116. S h i n o w a r a G. Y. Enzyme studies on human blood XI. The isolation and characterization of thromboplastic cell and plasma components. *J. Lab. Clin. Med.* 38, 1951, 11.
1117. S h i n o w a r a G. Y. Enzyme studies on human blood XII. Thromboplastic plasma component and other coagulation factors in hemophilia. *J. Lab. Clin. Med.* 38, 1951, 23.
1118. S h i n o w a r a G. Thromboplastic cell component, the lipoprotein of erythrocytes and platelets. *J. Biol. Chem.* 225, 1957, 63.
1119. S h o r e B. Heparin-activated enzyme system of human plasma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 88, 1955, 73.
1120. S h u l m a n S. The size and shape of bovine fibrinogen. Studies of sedimentation, diffusion and viscosity. *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 1953, 5846.
1121. S h u l m a n S., F e r r y J. D., T i n o c o J. The conversion of fibrinogen to fibrin XII. Influence of pH, ionic strength and hexamethylene glycol concentration on the polymerization of fibrinogen. *Arch. Biochem. Biophys.* 42, 1953, 245.
1122. S i r a s a k a T. The influence of various drugs on bleeding time and blood volume. *Folia Pharmacol. Japan.* 28, 1940, 16.
1123. S i s e H. S., K i m b a l l D. M., A d a m i s D. Plasmo-thromboplastin component (PTC) deficiency produced by prolongen administration of prothrombopenic anticoagulants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 89, 1955, 81.
1124. S l o a n A. W., A l l a r d y c e K. D. The effect of exercise and of changes in posture on the blood platelet count in man. *Q. J. of Exp. Physiol.* 40, 1955, 161.
1125. S m i t h J., G r a c e R., H u s s e y C. Coagulation mechanism and effect of heparin in hemorrhagic shock. *Amer J. Physiol.* 193, 1958, 593.
1126. S n e l l m a n O., S y l v e n B., J u l e n C. Analysis of the native heparin-lipoprotein complex including the identification of a heparin complement (heparin co-factor) obtained from extracts of tissue mast cells. *Biochem. Biophys. Acta*, 7, 1951, 98.
1127. S o h a r E., R o s e n t h a l M. C., A d l e r s b e r g D. Plasma lipids and coagulation of blood. *Amer. J. Clin. Pathol.* 27, 1957, 503.
1128. S o k a l G. Die Bestimmung der Antithrombinaktivitäten des Plasmas. *Acta Haemat.* 14, 1955, 34.
1129. S o u l i e r J. P., L a r r i e n M. J. Differentiation of hemophilia into two groups. A study of thirty-three cases. *New Engl. J. Med.* 249, 1953, 547.

1130. Soulier J., Wartelle O., Ménaché D. Caractères différentiels de facteurs Hagen et PTA. Rôle du contact dans la phase initiale de la coagulation. *Rev. franc. étude clin. biol.* 33, 1958, 263.
1131. Spaet T. H. Anticoagulants derived from blood platelets. *J. Appl. Physiol.* 11, 1957, 119.
1132. Spaet T. H., Kinsell B. G. Properties of bovine antihemophilic factor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84, 1953, 314.
1133. Spaet T. H., Aggeler P. M., Kinsell B. G. A possible fourth plasma thromboplastin component. *J. Clin. Invest.* 33, 1954, 1095.
1134. Spaet T. H., Garner E. S. Studies on the storage lability of human antihemophilic factor. *J. Lab. Clin. Med.* 46, 1955, 111.
1135. Spaet T. H., Garner E. S. Inactivation of thromboplastin in human blood. *J. Clin. Invest.* 34, 1955, 1807.
1136. Spaet T. H., Bauer S., Melamed S. Hemorrhagic thrombocytopenia. A blood coagulation disorder. *Arch. Intern. Med.* 98, 1956, 377.
1137. Spurling C. L., King P. D. W. Studies on thromboplastin generation. *J. Lab. Clin. Med.* 44, 1954, 336.
1138. Stary Z., Bursa F., Anhegger-Lisie S. Über die Kohlenhydratgruppe des Fibrinogenes. *Zts. Physiol. Chem.* 295, 1953, 29.
1139. Stefanini M. Purification of the resin-amberlit IK-100 for blood coagulation studies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 67, 1948, 22.
1140. Stefanini M. Studies on the role of calcium in the coagulation of blood. *Acta Med. Scand.* 136, 1950, 250.
1141. Stefanini M. Influence of thrombin on platelet activity in blood coagulation. *Feder. Proc.* 10, 1951, 252.
1142. Stefanini M. Mechanisms of blood coagulation in normal and pathologic conditions. *Amer. J. Med.* 14, 1953, 64.
1143. Stefanini M. Hemophilia: specific entity or syndrome? *Blood*, 9, 1954, 273.
1144. Stefanini M., Quick A. J. Quantitative studies of the comparative activity of calcium and chemically related ions on the coagulation of blood. *Amer. J. Physiol.* 152, 1948, 389.
1145. Stefanini M., Crosby W. H. Utilisation of the labile factor during normal and abnormal coagulation of blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74, 1950, 370.
1146. Stefanini M., Plitman G. J., Dameshek W., Chatterjea J. B., Mednicoff I. B. Studies on platelets XI. Antigenicity of platelets and evidence of platelet groups and types in man. *J. Lab. Clin. Med.* 42, 1953, 723.
1147. Stefanini M., Campbell E. W. Studies on platelets XII. Isolation and purification of the platelet thromboplastic factor, its physico-chemical and biologic properties «in vitro» and «in vivo». *Rev. hémat.* 9, 1954, 576.
1148. Stefanini M., Murphy I. S. Studies on platelets XIV. Human platelets as source of antifibrinolysin. *J. Clin. Invest.* 35, 1956, 355.
1149. Steiner R. F., Jaki K. Light scattering studies on the clotting of fibrinogen. *Arch. Biochem. Biophys.* 34, 1951, 24.
1150. Stocker S. B. Phlebothrombosis and nervous stress. *Lancet*, 263, 1952, 709.
1151. Storm O. Fibrinolytic activity in human tears. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 7, 1955, 55.
1152. Storm O. Lysis of artificial thrombi by plasmin produced by activation with the urine activator. *Danish Med. Bull.* 3, 1956, 179.
1153. Stormorken H. The effect of trypsin on blood coagulation and the mechanism of its action. *J. Lab. Clin. Med.* 48, 1956, 519.
1154. Stormorken H. Species differences of clotting factors in ox, dog, horse and man. Thromboplastin and proconvertin. *Acta Physiol. Scand.* 41, 1957, 301.

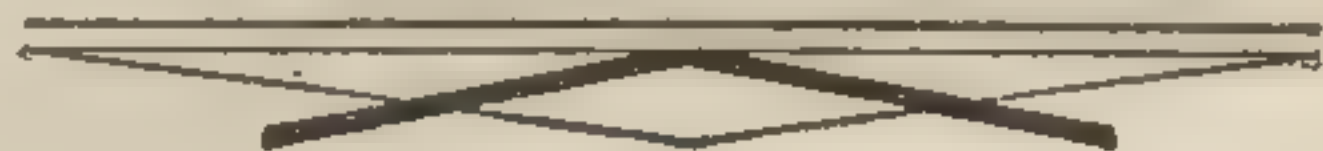
1155. St...
1156. Str...
1157. Str...
1158. St...
1159. St...
1160. St...
1161. St...
1162. St...
1163. Sur...
1164. Sur...
1165. Sut...
1166. Sza...
1167. Szi...
1168. Szi...
1169. Tag...
1170. Tak...
1171. Tin...
1172. Ting...
1173. Til...
1174. Toc...
1175. Toc...
1176. Tor...
1177. Tre...
1178. Tri...
1179. Tru...
1180. Ul...
for pro...
Clin. M...

1155. Stormorken H. Species differences of clotting factors in ox, dog, horse and man. Proaccelerin and accelerin. *Acta Physiol. Scand.* 39, 1957, 121.
1156. Stromberg H. Methodisches über Blutgerinnung, nebst Bemerkungen über das Wesen des Gerinnungsvorganges. *Biochem. Zts.* 37, 1911, 177.
1157. Strumza M. V., Quivy D. Sur la coagulabilité sanguine dans l'anoxie. *J. Physiol. (France)*, 49, 1957, 385.
1158. Stuber B. Über Agglutinine. *Biochem. Zts.* 77, 1916, 388.
1159. Stuber B., Heim R. Untersuchungen zur Lehre von der Blutgerinnung. *Biochem. Zts.* 77, 1916, 333.
1160. Stuber B., Partsch Fr. Untersuchungen zur Lehre von der Blutgerinnung. *Biochem. Zts.* 77, 1916, 375.
1161. Stuber B., Funck A. Untersuchungen zur Lehre von der Blutgerinnung. *Biochem. Zts.* 126, 1921, 142.
1162. Studer A. Vorkommen und Bedeutung des körpereigenen Heparins. *Experientia.* 10, 1954, 148.
1163. Surgenor D. M., Alexander B., Goldstein R., Schmid K. A system for the separation of the protein components of human plasma II. *J. Phys. Coll. Chem.* 55, 1951, 94.
1164. Surgenor D. M., Pennell R. B., Katz J. H., Melin M., Rothstein F. Trace proteins from human plasma. *Biblioth. Haematol. Suppl. Acta Haematol.* 7, 1958, 401.
1165. Sutherland G. B., Campbell D. H. Cold-adapted animals. I. Changes in blood clotting and electrophoretic properties of rabbit plasma. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91, 1956, 64.
1166. Szara St., Bagdy D. Über die Polysaccharide des Fibrinogens und Fibrins. *Acta Physiol. Hung.* 4, 1953, 229.
1167. Szirmai E. Thrombokinase-ähnliche Stoffe im Fruchtwasser und ihre Verwendung. *Klin. Wochenschr.* 34, 1956, 149.
1168. Szirmai E. Der Einfluss des Alters des Ausmaßes der Menstruationsblutung und der Dauer der Menstruation auf den Prothrombinspiegel während des östrischen Zyklus. *Zbl. Gynäkol.* 74, 1952, 1051.
1169. Tagnon H. J., Lewenson S. M., Davidson C. S., Taylor F. H. The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations on the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. *Amer. J. Med. Sci.* 211, 1946, 88.
1170. Takats G. Nervous regulation of clotting mechanism. *Arch. Surg.* 48, 1944, 105.
1171. Tinco J., Ferry J. The site of attack by thrombin on fibrinogen. *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 1954, 5573.
1172. Tingichen a. Chiao tsai The mechanism of haemostasis in peripheral vessels. *J. Physiol.* 107, 1948, 280.
1173. Tillet W. S., Garner R. L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.* 58, 1933, 485.
1174. Tocantins L. M. Symposium: what is hemophilia? Hemophilic syndromes and hemophilia. *Blood*, 9, 1954, 281.
1175. Tocantins L. M., Carroll. Coagulation de-accelerating action of haemophilic plasma on normal plasma. *Feder. Proc.* 157, 1949, 8.
1176. Torcigliani A. Modificazioni del fibrinogeno dopo surrenectomia. *Archivio per lo della fisiopatol. e clin. ricambio.* 18 1954, 45.
1177. Trevan J. W., Macfarlane R. G. *Инт. no Enrey u Mak-ферлану*, 1936.
1178. Tristram G. The proteins chemistry, biological activity methods, v. 1, 1953, 181.
1179. Truelove S. L. Fibrinolysis and the eosinophil count. *Clin. Sci.* 10, 1951, 229.
1180. Ulin A. W., Gollub S. New rapid and practical micromethods for prothrombin determination. I. The Watch glass method. *J. Lab. Clin. Med.* 50, 1957, 323.

1181. Ulutin O. N., Karaca M. The effect of hyaluronidase on the formation of blood-thromboplastin. *Lancet*, 2, 1957, 576.
1182. Vanacore C. Lo sviluppo di attivita tromboplastinica nel sangue. *Il progr. med.* 11, 1955, 705.
1183. Vaz E. J. Coagulation of blood. *Ind. J. Med. Sci.* 11, 1957, 938.
1184. Vecchiotti G., Cottafavi M. Proposta di una nuova metodica nello studio della coagulazione: il «Test all urea». *Minerva ginecol.* 5, 1953, 141.
1185. Velden R. Zur Kreislauf analeptischen und telehämoplastischen Wirkung des Nebennierenextraktes. *Münch. med. Wochenschr.* LVIII, 1911, 184.
1186. Verstraete M., Vandenbroucke J. The influence of dicoumarin derivatives on Christmas factor activity.— Цитировано по Бирсу и Макфарлану.
1187. Verstraete M., Vandenbroucke J. Combined antihæmophilic globulin and Christmas factor deficiency in haemophilia. *Brit. Med. J.* 2, 1955, 1533.
1188. Verstraete M., Vandenbroucke J. The thromboplastin generation test. Some practical modifications and study of the role of factors V and VII on the formation of plasma thromboplastin. *Acta Med. Scand.* 155, 1956, 37.
1189. Vogt M. The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after stimulation of drugs. *J. Physiol.* 123, 1954, 451.
1190. Völker R., Heller S., Kaszmarek E., Puppe H. Ein neues Verfahren zur objektiven Aufzeichnung des Ablaufs der I und 2 Phase der Blutgerinnung und zur objektiven Bestimmung der Blutgerinnungszeit. *Klin. Wochenschr.* 33, 1955, 85.
1191. Vosburgh C. H., Richards A. N. An experimental study of sugar content and extravascular coagulation of the blood after administration of adrenalin. *Amer. J. Physiol.* 9, 1903, 35.
1192. Vries S. J., Alexander B., Goldstein R. A factor in serum which accelerates the conversion of prothrombin to thrombin: its determination and some physiologic and biochemical properties. *Blood*, 4, 1949, 247.
1193. Vries S. J., Kettenborg H. K., Pol E. T. The relationship between antihæmolytic substances and the formation of thromboplastin. *Rev. Belge pathol. méd. exp.* 24, 1955, 154.
1194. Vries S. J., Kettenborg H. K., Pol E. T. Verband tussen een factor uit rode bloedcellen en de vorming van thromboplastine. *Nederl. Tijdschr. geneeskunde*, 99, 1955, 2967.
1195. Zandt H. C., van Porter K. R. The fine structures of clots formed from purified bovine fibrinogen and thrombin: a study with the electron microscope. *J. Exp. Med.* 86, 1947, 285.
1196. Zajicek J. Studies on the histogenesis of blood platelets. *Acta Haematol.* 12, 1954, 238.
1197. Zucker M. Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic, heparinized and hypoprothrombinemic rats. *Amer. J. Physiol.* 148, 1947, 275.
1198. Zucker M. B., Friedman B. K., Rapport M. M. Identification and quantitative determination of serotonin (5-hydroxytryptamine) in blood platelets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85, 1954, 282.
1199. Zucker M. B., Borelli J. Reversible alterations in platelet morphology produced by anticoagulants and by cold. *Blood*, 9, 1954, 602.
1200. Zucker M. B., Borelli J. Relationship of some blood clotting factors to serotonin release from washed platelets. *J. Appl. Physiol.* 1955, 7, 432.
1201. Zucker M. B., Borelli J. Quantity, assay and release of serotonin in human platelets. *J. Appl. Physiol.* 7, 1955, 425.

1202. Zucker M. B., Borelli J. Absorption of serotonin (5-hydroxytryptamine) by canine and human platelets. *Amer. J. Physiol.* 186, 1956, 105.
1203. Wagner R., Meyerriecks N., Sparaco R. Enzyme studies on white blood cells and blood platelets. V. Dehydrogenase activity. *Arch. Biochem. Biophys.* 61, 1956, 278.
1204. Wakim K. G., Fink R. D., Chen K. K. The influence of adrenalin on plasma prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 145, 1946, 452.
1205. Walker W., Hunter R. B. Action of coumarin anticoagulants on a possible new serum clotting factor. *Nature*, 173, 1954, 1192.
1206. Walton K. W. Chemistry and mode of action of heparin and related compounds. *Brit. Med. Bull.* 11, 1955, 62.
1207. Ware A. G., Guest M., Seegers W. H. Fibrinogen: with special reference to its preparation and certain properties of the product. *Arch. Biochem.* 13, 1947, 231.
1208. Ware A. G., Guest M., Seegers W. H. A factor in plasma which accelerates the activation of prothrombin. *J. Biol. Chem.* 169, 1947, 231.
1209. Ware A. G., Guest M., Seegers W. H. Plasma accelerator factor and purified prothrombin activation. *Science*, 106, 1947, 41.
1210. Ware A. G., Murphy R. C., Seegers W. H. The function of Ac-globulin in blood clotting. *Science*, 106, 1947, 618.
1211. Ware A. G., Seegers W. H. Plasma accelerator globulin: partial purification quantitative determination and properties. *J. Biol. Chem.* 172, 1948, 699.
1212. Ware A. G., Seegers W. H. Studies on prothrombin: purification inactivation with thrombin and activation with thromboplastin and calcium. *J. Biol. Chem.* 174, 1948, 565.
1213. Ware A. G., Fahy J., Seegers W. H. Platelet extracts, fibrin formation and interaction of purified prothrombin and thromboplastin. *Amer. J. Physiol.* 154, 1948, 140.
1214. Ware A. G., Seegers W. H. Two-stage procedure for the quantitative determination of prothrombin concentration. *Amer. J. Clin. Pathol.* 19, 1949, 471.
1215. Ware A. G., Lanchantin G. F. Purification of fibrinogen, prothrombin and thrombin. *Physiol. Rev.* 34, 1954, 714.
1216. Warner E. D., Brinkhous K. M., Smith H. P. A quantitative study on blood clotting: prothrombin fluctuations under experimental conditions. *Amer. J. Physiol.* 114, 1936, 667.
1217. Wassermann A. E. Streptokinase activation of a proteolytic enzyme in human blood. *Arch. Biochem. Biophys.* 41, 1952, 158.
1218. Wartelle O. Etude comparative des facteurs nécessaires à la thromboplastinoformation dans le sang de l'homme et de lapin. *Rev. hématol.* 11, 1956, 414.
1219. Waugh D. F., Livingstone B. J. Formaldehyde as an inhibitor of clotting of fibrinogen by thrombin. *J. Phys. Coll. Chem.* 55, 1951, 464.
1220. Waugh D. F., Patch M. J. The effects of ionic strength on the interaction of bovine fibrinogen and thrombin. *J. Phys. Chem.* 57, 1953, 377.
1221. Waugh D. F., Fitzgerald M. A. Quantitative aspects of anti-thrombin and heparin in plasma. *Amer. J. Physiol.* 184, 1956, 627.
1222. Weil-Malherbe H., Bone A. D. Blood platelet as carriers of adrenaline and noradrenaline. *Nature*, 174, 1954, 557.
1223. Weiner M., Udenfriend S. Relationship of platelet serotonin to disturbances of clotting and hemostasis. *Circulation*, 15, 1957, 353.
1224. Wencckert A. The fibrin clot and the prothrombin consumption. *Acta Haematol.* 14, 1955, 22.

1225. Wenekert A., Nilsson J. M. Thromboplastin and Kussell viper venom. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 7.
1226. Wenekert A. The fibrin clot and the prothrombin consumption. *Acta Haematol.* 14, 1955, 22.
1227. Werner H. Spontanretraktion des Blutkuchens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 190, 1943, 391.
1228. Werstraete M. Etude sur formation de la thromboplastine plasmatique. Rôle d'un nouveau facteur (facteur IX ou Christmas factor). *Arch. internat. pharmacodyn. théor.* 96, 1953, 481.
1229. Wessler S., Ward K., Ho C. Studies in intravascular coagulation. III the pathogenesis of serum-induced venous thrombosis. *J. Clin. Invest.* 34, 1955, 647.
1230. White S. G., Aggeler M. P., Glendenning M. B. Plasma thromboplastin component (PTC). A hitherto unrecognized blood coagulation factor. Case report of PTC deficiency. *Blood*, 8, 1933, 101.
1231. Wiggers C. J. Studies in inaccessible internal hemorrhages. I. The effects of adrenalin on intestinal hemorrhage. *Arch. Intern. Med.* 111, 1909, 139.
1232. Williams G. R. The fibrinolytic activity of urine. *Brit. J. Exp. Path.* 32, 1951, 530.
1233. Witte S. Eine idiopathische Blutungskrankheit durch Mangel an Faktor VII and Prothrombin. *Klin. Wochenschr.* 32, 1954, 1078.
1234. Witte S., Dirnberger P. Über der Bildungsort der gerinnungsspezifischen Plasmaproteine. *Klin. Wochenschr.* 31, 1953, 936.
1235. Witte S., Dirnberger P. Die Bestimmung der Profibrinolysinzeit. *Klin. Wochenschr.* 32, 1954, 133.
1236. Wöhlisch E. Fortschritte in der Physiologie der Blutgerinnung. *Ergebn. Physiol. Biol. Chem. exp. Pharmacol.* 43, 1940, 174.
1237. Wöhlisch E. Über die Alkalireaktivierung des Metathrombins. *Biochem Zts.* 316, 1944, 295.
1238. Wöhlisch E., Jühling L. Das Thrombin als Fibrinogendennaturase und seine Beziehungen zum Papain. *Biochem. Zts.* 297, 1938, 353.
1239. Wright H. P. Changes in the adhesiveness of blood platelets following parturition and surgical operations. *J. Pathol. Bact.* 54, 1942, 461.



Введение

Глава
Глава

Глава
Факт

Тромб

Факт

Факт

Факт

Факт

Пред

24 А. А. М

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
--------------------	---

Часть I

СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Глава I. О теориях свертывания крови	13
Глава II. Кровяные пластинки, или тромбоциты	17
Генез тромбоцитов	—
Количество тромбоцитов	18
Продолжительность жизни тромбоцитов	19
Значение тромбоцитов в свертывании крови	20
Лизис и агглютинация тромбоцитов	27
Значение тромбоцитов при остановке кровотечения	33
Роль тромбоцитов в ретракции кровяного сгустка	38
Значение эритроцитов и лейкоцитов в свертывании крови	39
Регуляция числа тромбоцитов	40
Глава III. Новые факторы свертывания	42
Фактор V	43
Физиологическое значение фактора V	44
Свойства фактора V	46
Характер действия фактора V	47
Видовая специфичность содержания фактора V	49
Фактор VI	—
Тромботропин	50
Физиологическое значение тромботропина	—
Синтез тромботропина в организме	51
Свойства тромботропина	—
Видовая специфичность тромботропина	52
Тромботропин и фактор V	—
Фактор VII	53
Физиологическое значение фактора VII	56
Свойства фактора VII	57
Фактор VIII	—
Физиологическое значение фактора VIII	58
Свойства фактора VIII	59
Фактор IX	—
Физиологическое значение фактора IX	60
Свойства фактора IX	61
Фактор X	—
Физиологическое значение фактора X	—
Свойства фактора X	—
Предшественник плазменного тромбопластина (plasma throm- boplastin antecedent — PTA)	—
Физиологическое значение предшественника плазменного тромбопластина	62

Свойства предшественника плазменного тромбопластина	62
Тромбопластический фактор плазмы «Д»	—
Фактор Хагемана	—
Регуляция концентрации новых факторов свертывания	63
Г л а в а IV. Кальций	66
Г л а в а V. Тромбопластин	72
Тромбопластин крови	—
Источники и природа тромбопластина крови	—
Факторы образования тромбопластина	75
Участие тромбопластина в превращении протромбина в тромбин	79
Тромбопластин и ингибиторы	80
Тромбопластин тканей	82
Источники и природа тканевого тромбопластина	—
Г л а в а VI. Протромбин и тромбин	87
Протромбин	—
Природа протромбина	—
Методы получения протромбина	90
Состав протромбина	91
Свойства протромбина	92
Методы измерения содержания протромбина в крови	—
Количество протромбина в организме	94
Синтез протромбина в организме	95
Активация протромбина	98
Тромбин	105
Приготовление тромбина	—
Физиологическое значение тромбина	106
Свойства тромбина	—
Практическое применение тромбина	107
Инактивация тромбина	108
Инактивация тромбина фибрином	—
Инактивация тромбина антитромбином	—
Свойства антитромбина	109
Гепарин	—
Регуляция концентрации протромбина в крови	112
Г л а в а VII. Фибриноген и фибрин	114
Фибриноген	—
Состав фибриногена	—
Методы приготовления фибриногена	—
Свойства фибриногена	115
Количество фибриногена в организме	116
Видовая специфичность фибриногена	—
Синтез фибриногена в организме	—
Переход фибриногена в фибрин	117
Первая фаза превращения фибриногена в фибрин	119
Вторая фаза превращения фибриногена в фибрин	123
Фибрин	124
Регуляция количества фибриногена в крови	126
Г л а в а VIII. Ретракция кровяного сгустка	127
Значение ретракции сгустка	—
Факторы ретракции сгустка	128
Г л а в а IX. Фибринолиз	131
Г л а в а X. Схема свертывания крови	135

ПЕРВЫЙ
Глава
Глава
Влия

Орп
Глава
Роль
сверт

Рол
в св

О в

Глава
свер
24*

Часть II

ПЕРВЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Глава XI. О нервном механизме регуляции свертывания крови	141
Глава XII. Рефлекторные влияния на свертывание крови	154
Влияние болевого раздражения на свертывание крови	—
Изменение количества тромбоцитов при болевом раздражении	158
Изменение протромбинового времени при болевом раздражении	159
Изменение количества фибрина при болевом раздражении	160
Изменение тромбопластической активности при болевом раздражении	—
Влияние на время свертывания крови температурных воздействий на организм	164
Ориентировочный рефлекс	168
Глава XIII. Вегетативная нервная система и свертывание крови	170
Роль симпатического отдела вегетативной нервной системы в свертывании крови	—
Влияние адреналина на свертывание крови и тромбоциты	171
Изменение протромбинового времени при инъекции адреналина	176
Изменение количества фибрина при инъекции адреналина	—
Изменение тромбопластической активности при инъекции адреналина	177
Влияние эрготина на свертывание крови	—
Влияние аминазина на свертывание крови и тромбоциты	182
Изменение протромбинового времени при инъекции аминазина	185
Изменение количества фибрина при инъекции аминазина	—
Изменение тромбопластической активности при инъекции аминазина	—
Продолжительность блокирующего действия аминазина	186
Влияние частичной десимпатизации на свертывание крови	188
Роль парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в свертывании крови	190
Влияние ацетилхолина на свертывание крови и тромбоциты	191
Влияние ацетилхолина на протромбиновое время	195
Влияние ацетилхолина на количество фибрина	—
Влияние ацетилхолина на тромбопластическую активность	196
Влияние пилокарпина на свертывание крови	197
Влияние атропина на свертывание крови и тромбоциты	—
Влияние атропина на протромбиновое время	202
Влияние атропина на количество фибрина	—
Влияние атропина на тромбопластическую активность	204
Перерезка блуждающих нервов и свертывание крови	—
О взаимодействии симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при свертывании крови	206
Изменение свертывания крови и его факторов в условиях гипоксии и инъекции аминазина	—
Изменение свертывания крови и его факторов у ганглиоэктомированных животных в условиях гипоксии	210
Тонус парасимпатической нервной системы в условиях гипоксии и свертывание крови	213
Особенности регуляции свертывания крови в раннем онтогенезе	219
Глава XIV. Функциональное состояние коры головного мозга и свертывание крови	223

Изменение скорости свертывания крови при раздражении коры головного мозга стрихнином	223
Влияние электротона коры головного мозга на скорость свертыва- ния крови	229
Изменение скорости свертывания крови при раздражении коры головного мозга индукционным током	232
Г л а в а XV. Условнорефлекторное изменение свертывания крови у животных	238
Образование условного рефлекса	—
Условное, или внутреннее, торможение	241
Безусловное, или внешнее, торможение	249
Условнорефлекторные изменения количества тромбоцитов	—
Условнорефлекторное изменение протромбинового времени, количества фибрина и тромбопластической активности	251
Г л а в а XVI. Условнорефлекторное изменение свертывания крови и его факторов у человека	253
Образование условного рефлекса	—
Торможение условнорефлекторного изменения свертыва- ния крови	256
Условнорефлекторное изменение тромбоцитов	257
Вторая сигнальная система и свертывание крови	260
Г л а в а XVII. Изменение скорости свертывания крови при интен- сивной мышечной деятельности	274
Свертывание крови и тромбоциты при мышечной деятельности	277
Миогенный тромбоцитоз	279
Миогенный тромбоцитоз и возраст	284
Миогенный тромбоцитоз и состояние тренированности	288
Г л а в а XVIII. Влияние гипоксии на свертывание крови	295
Изменение свертывания крови и некоторых его факторов в условиях гипоксии	296
Об отсутствии связи между количеством тромбоцитов и ско- ростью свертывания крови	306
О возможной новой функции тромбоцитов	—
З а к л ю ч е н и е	311
Л и т е р а т у р а	317

CONTENTS

Introduction	5
------------------------	---

Part I

THE SYSTEM OF BLOOD COAGULATION

Chapter I. Brief review of some theories of blood coagulation . . .	13
Chapter II. Blood platelets or thrombocytes	17
Genesis of the thrombocytes	—
Number of thrombocytes	18
Life duration of the thrombocytes	19
Role of the thrombocytes in blood coagulation	20
Lysis and agglutination of the thrombocytes	27
Role of the thrombocytes in preventing long-continued bleed- ing	33

Role of the thrombocytes in retraction of the blood clot	38
Role of the erythrocytes and leucocytes in blood coagulation . . .	39
Regulation of the number of thrombocytes	40
Chapter III. New factors of coagulation	42
Factor V	43
Physiological significance of factor V	44
Properties of factor V	46
Nature of action of factor V	47
Specific peculiarities of the blood content of factor V	49
Factor VI	—
Thrombotropin	50
Physiological significance of thrombotropin	—
Synthesis of thrombotropin in the organism	51
Properties of thrombotropin	—
Specific peculiarities of thrombotropin	52
Thrombotropin and factor V	—
Factor VII	53
Physiological significance of factor VII	56
Properties of factor VII	57
Factor VIII	—
Physiological significance of factor VIII	58
Properties of factor VIII	59
Factor IX	—
Physiological significance of factor IX	60
Properties of factor IX	—
Factor X	61
Physiological significance of factor X	—
Properties of factor X	—
Plasma thromboplastin antecedent «PTA»	—
Physiological significance of the plasma thromboplastin antecedent	62
Properties of the plasma thromboplastin antecedent	—
Thromboplastic plasma factor «D»	—
The Hageman factor	—
Regulation of concentration of new coagulating factors	63
Chapter IV. Calcium	66
Chapter V. Thromboplastin	72
Blood thromboplastin	—
Original sources and nature of blood thromboplastin	—
Factors of formation of thromboplastin	75
Role of thromboplastin in conversion of prothrombin to thrombin	79
Thromboplastin and inhibitors	80
Tissue thromboplastin	82
Original sources and nature of tissue thromboplastin	—
Chapter VI. Prothrombin and Thrombin	87
Prothrombin	—
Nature of prothrombin	—
Methods of obtaining prothrombin	90
Composition of prothrombin	91
Properties of prothrombin	92
Methods of estimating content of prothrombin in blood	—
Quantity of prothrombin in the organism	94
Synthesis of prothrombin in the organism	95
Activation of prothrombin	98
Thrombin	105
Preparation of thrombin	—
Physiological significance of thrombin	106

Properties of thrombin	106
Practical application of thrombin	107
Inactivation of thrombin	108
Inactivation of thrombin by fibrin	—
Inactivation of thrombin by antithrombin	—
Properties of antithrombin	109
Heparin	—
Regulation of concentration of prothrombin in blood	112
Chapter VII. Fibrinogen and Fibrin	114
Fibrinogen	—
Composition of fibrinogen	—
Methods of preparing fibrinogen	—
Properties of fibrinogen	115
Quantity of fibrinogen in the organism	116
Specific peculiarity of fibrinogen	—
Synthesis of fibrinogen in the organism	—
Conversion of fibrinogen to fibrin	117
First phase of conversion of fibrinogen to fibrin	119
Second phase of conversion of fibrinogen to fibrin	123
Fibrin	124
Regulation of quantity of fibrinogen in blood	126
Chapter VIII. Retraction of the blood clot	127
Significance of retraction of the clot	—
Factors of retraction of the clot	128
Chapter IX. Fibrinolysis	131
Chapter X. Scheme of blood coagulation	135

Part II

NERVOUS MECHANISM REGULATING BLOOD COAGULATION

Chapter XI. On the nervous mechanism regulating blood coagulation	141
Chapter XII. Reflex influences on blood coagulation	154
Effect of painful stimulation on blood coagulation	—
Change in the number of thrombocytes under the action of a painful stimulation	158
Change in the prothrombin time under the action of a painful stimulation	159
Change in the quantity of fibrin under the action of a painful stimulation	160
Modification of thromboplastic activity under the action of a painful stimulation	—
Change in the rate of coagulation as a result of temperature influences upon the organism	164
Orienting reflex	168
Chapter XIII. Vegetative nervous system and blood coagulation	170
Role of the sympathetic division of the vegetative nervous system in blood coagulation	—
Influence of adrenalin on blood coagulation and thrombocytes	171
Change in the prothrombin time as a result of injection of adrenalin	176
Change in quantity of fibrin as a result of injection of adrenalin	—
Change in thromboplastic activity as a result of injection of adrenalin	177
Influence of ergotin on blood coagulation	—
Influence of aminasin on blood coagulation and thrombocytes	182

Change in the prothrombin time as a result of injection of aminasin	185
Change of quantity of fibrin as a result of injection of aminasin	—
Change of thromboplastic activity as a result of injection of aminasin.	—
Duration of the blocking action of aminasin	186
Influence of partial desympathization on blood coagulation	188
Role of the parasympathetic division of the vegetative nervous system in blood coagulation	190
Influence of acetylcholine on blood coagulation and thrombocytes.	191
Effect of acetylcholine on the prothrombin time	195
Effect of acetylcholine on the quantity of fibrin	—
Effect of acetylcholine on thromboplastic activity	196
Influence of pilocarpine on blood coagulation	197
Influence of atropine on blood coagulation and thrombocytes	—
Effect of atropine on the prothrombin time	202
Effect of atropine on quantity of fibrin	—
Effect of atropine on thromboplastic activity	204
Transection of the vagi and blood coagulation	—
Interaction of the sympathetic and parasympathetic divisions of the vegetative nervous system in blood coagulation	206
Modification of blood coagulation and of its factors in conditions of hypoxia and of aminasin injection	—
Modification of blood coagulation and of its factors in ganglionectomized animals in conditions of hypoxia	210
Tone of the parasympathetic nervous system in conditions of hypoxia and blood coagulation	213
Peculiarities of regulation of blood coagulation in early ontogenesis	219
Chapter XIV. Functional state of the cerebral cortex and blood coagulation	223
Effect of stimulation of the cerebral cortex by strychnine on the rate of blood coagulation	—
Influence of the electrotonus of the cerebral cortex on the rate of blood coagulation	229
Effect of stimulation of the cerebral cortex by induction current on the rate of blood coagulation	232
Chapter XV. Conditioned-reflex modification of blood coagulation in animals	238
Formation of a conditioned reflex	—
Conditioned, or internal, inhibition	241
Unconditioned, or external, inhibition	249
Conditioned-reflex change in the number of thrombocytes	—
Conditioned-reflex change in the prothrombin time, quantity of fibrin and thromboplastic activity	251
Chapter XVI. Conditioned-reflex modification of blood coagulation in man	253
Formation of a conditioned reflex	—
Inhibition of conditioned-reflex modification of blood coagulation	256
Conditioned-reflex modification of thrombocytes	257
Second signalling system and blood coagulation	260
Chapter XVII. Influence of intense muscular activity on the rate of blood coagulation	274
Effect of muscular activity on blood coagulation and thrombocytes	277

Myogenic thrombocytosis	279
Myogenic thrombocytosis and age	284
Myogenic thrombocytosis and the state of training	288
Chapter XVIII. Influence of hypoxia on blood coagulation	295
Modification of blood coagulation and of some of its factors in conditions of hypoxia	296
Absence of any connection between the number of thrombocytes and the time of blood coagulation	306
Concerning a possible new function of the thrombocytes	—
Conclusion	311
References	317



Стр.	С
147	23
148	6
176	13—
178	19
278	5

А. А. Маркосян

Акоп Арташесович Маркосян

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Редактор Е. Ф. Полежаев.
Переплет художника А. М. Олевского.
Худож. редактор Л. В. Голубева. Техн. редактор В. Г. Лаут.
Корректоры Е. А. Блинова и А. П. Куприянова

Сдано в набор 15/X 1959 г. Подписано к печати 16/I 1960 г. Формат 60X92/16.
Бум. л. 11,75. Печ. л. 23,5. Уч.-изд. л. 23,93. А01819. Тираж 2 900 экз. Заказ 3680.

Изд-во АПН РСФСР, Москва, Погодинская ул., 8.
Первая Образцовая типография имени А. А. Жданова Московского городского
Совнархоза, Москва, Ж-54, Валовая, 28.
Отпечатано с набора Первой Образцовой типографии
имени А. А. Жданова Мосгорсовнархоза
в типографии изд-ва АПН РСФСР, Москва, Лобковский пер., 5/16. З. 199
Цена 11 р. 60 к.

ОПЕЧАТКИ

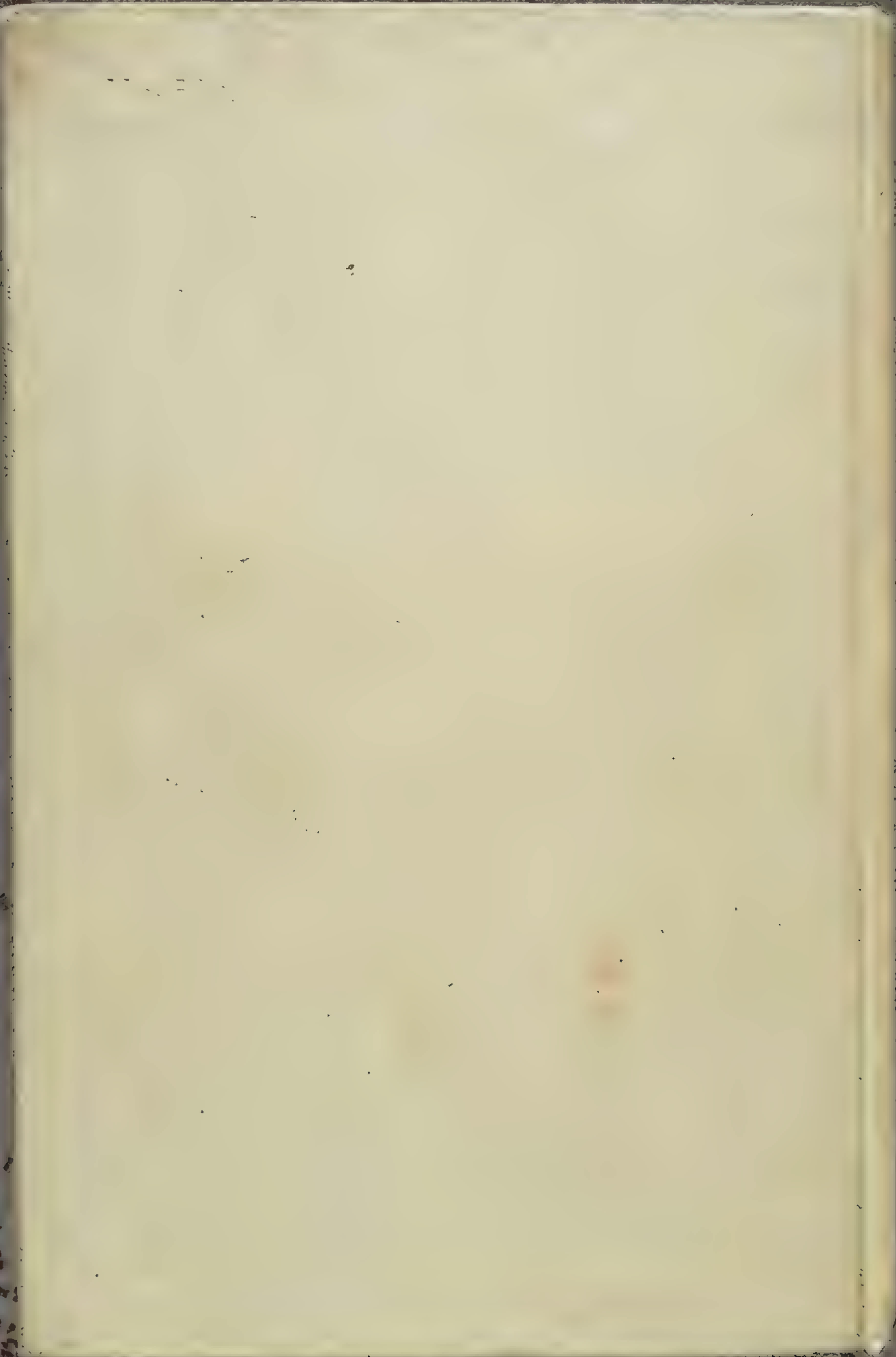
Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
147	23 сверху	на	не
148	6 снизу	черного	чревного
176	13—14 снизу	на при 1 кг веса	на 1 кг веса
178	19 снизу	аминазина	адреналина
278	5 сверху	обследования, у 104	обследования 104

А. А. Маркосян „Нервная регуляция свертывания крови“

мат 60X92/16
в. Заказ 3680

городского

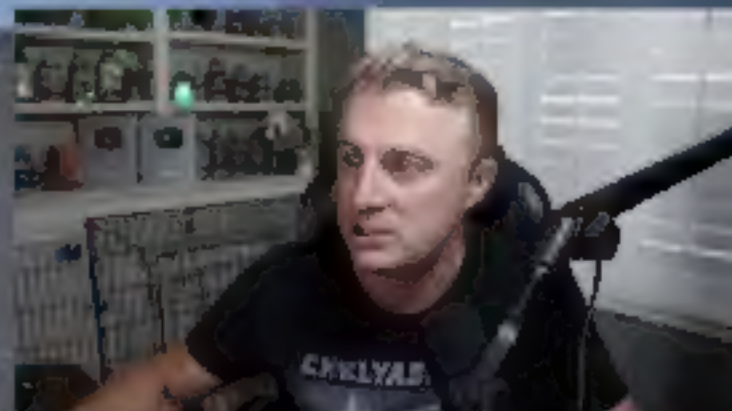
16 3. 199



А.А.

МАТЕМАТИКА

МАТЕМАТИКА
А.А. МАТЕМАТИКА



ЕСПРЕСО

**ESPRESO.TV**



Украинский фронт - Кременчуг ТЦ, что случилось? 28 июня 2022

878 511 НЕ НРАВИТСЯ ПОДЕЛИТЬСЯ СОЗДАТЬ КЛИП СОХРАНИТЬ

Саня во Флориде

LIVE SESSIONS 01/29/22! 90s EURO DANCE | TRANCE | HOUS...